REVUE SUISSE DE ZOOLOGIE
Tome 64, nº 1. — Février 1957

Die formale Genese einer vererbten Wirbelsäulenmissbildung am Beispiel der Mutante Crooked-tail der Maus

von

Hans MATTER

EINLEITUNG

Jeder Arzt hat sich in seiner praktischen Betätigung immer wieder mit Patienten zu beschäftigen, die ihn wegen Schmerzen im Rücken aufsuchen und bei welchen Bewegungsstörungen und Formveränderungen der Wirbelsäule festzustellen sind. Eine richtige Beurteilung dieser Fälle hat entsprechende anatomische und physiologische Kenntnisse zur Voraussetzung. Es zeigte sich indessen, dass diese zum Teil sehr gering waren. Umgekehrt lagen systematische anatomische Untersuchungen der Wirbesäule zwar vor, doch beschränkten sich diese sozusagen ausschliesslich auf den makroskopischen Bereich. Mikroskopische und vor allem embryologische Studien sind aber für das Verständnis dieses komplizierten Organs und insbesondere auch seiner Missbildungen unentbehrlich. Töndury erkannte dies schon vor mehr als 15 Jahren und beschäftigte sich seither wiederholt mit der Wirbelsäulenentwicklung. Heute liegen viele eingehende Untersuchungen darüber vor, an die wir mit unserer Arbeit anschliessen möchten.

Für die Analyse der Genese menschlicher Missbildungen wirkt sich die Tatsache erschwerend aus, dass man jeweils nur in einzelne Phasen des Entwicklungsablaufes Einblick erhält. Aus diesem Grunde musste die Deutung der Missbildungen oft hypothetisch bleiben. Zudem ist beim Säuger der Weg über die experimentelle

Embryologie, etwa im Sinne von Transplantations- und Defektversuchen, wie sie z.B. an Amphibienkeimen gut durchzuführen sind, naturgemäss verschlossen. Umso wertvoller wird für die Entwicklungsphysiologie der Säuger die experimentelle Genetik, d.h. die Untersuchung genbedingter Schädigungen. Der operative Eingriff des experimentierenden Embryologen wird hier durch den Eingriff des Gens in den Entwicklungsprozess ersetzt. Da im determinativen Geschehen aller Wirbeltiere grundlegende Übereinstimmung herrscht (Holtfreter 1933), darf das Tierexperiment auch zur Lösung humanembryologischer Probleme herangezogen werden.

Die Maus erwies sich als für das Studium der Wirbelsäule und ihrer Missbildungen sehr geeignet. Bei ihr sind bis heute weit über ein Dutzend Faktoren bekannt, die das Wachstum und die Ausdifferenzierung des Achsenskeletts stören. Die grosse Reproduktionsfähigkeit der Maus ist für embryologische Untersuchungen zudem sehr vorteilhaft, bietet sie doch die Möglichkeit, relativ rasch sehr viele Entwicklungsstadien zu gewinnen.

Morgan berichtete 1954 über eine neue, die untere Wirbelsäule betreffende dominante Mutation der Maus, *Crooked-tail* (Symbol *Cd*). Die Mutanten gingen aus dem Albinostamm A hervor, wurden in der 82. Filialgeneration entdeckt, nach weiteren drei Generationen dann ausgekreuzt und weiter ingezüchtet. Die Parentalgeneration des Crooked-Inzuchtstammes bestand aus dem Männchen A-Cd (F 85) und dem Weibchen t^3/t^o.

Bei Homozygoten verhält sich *Cd* wie ein Letalfaktor. Über 50% der Tiere sterben intrauterin ab, weitere 18% gehen kurze Zeit nach der Geburt an Störungen des Zentralnervensystems („exencephaly“) zugrunde und nur ca. 28% überleben während einiger Wochen, ohne aber das fortpflanzungsfähige Alter zu erreichen. Diese Tiere sind auffallend klein *(„Smalls“)* und zeigen regelmässig Wirbelmissbildungen, verkleinerte untere Schneidezähne, Mikrophthalmie und eine unregelmässige Schwanzbehaarung.

Heterozygote Tiere zeigen, wenn auch weniger gehäuft, dieselben Veränderungen der untern Wirbelsäule wie die Homozygoten, sonst aber keine Abnormitäten. Die verkürzten und mehrfach geknickten Schwänze gaben der Mutation den Namen.

Das mutierte Gen wirkt also während einer sehr langen Embryo-

nalperiode direkt oder indirekt auf die verschiedensten Organe. Dadurch zeichnet es sich gegenüber vielen andern Faktoren aus.

MORGAN berichtet in seiner Arbeit über die zur Abklärung des Vererbungsmodus angestellten Experimente, über das Verhalten der Hetero- und Homozygoten während ihres intrauterinen und postnatalen Lebens, sowie über die morphologischen Befunde seiner an grossem Material durchgeführten Skelettuntersuchungen, ohne aber auf die formale Genese der Missbildungen einzugehen.

Die Mutanten wurden dann zur weiteren embryologischen Untersuchung dem Anatomischen Institut Zürich übergeben.*

Wir stellen uns in dieser Arbeit die Aufgabe, die Formalgenese der Wirbelsäulenmissbildung von *Crooked-tail* zu untersuchen. Dabei versprachen wir uns, ein weiteres Muster einer Missbildungsgenese zu finden und unter Umständen weitere Einblicke in die Entwicklungsphysiologie der Wirbelsäule zu gewinnen.

MATERIAL UND METHODEN

Unsere *Crooked-tail* Zucht geht zurück auf die beiden Mäuse *Cd* 2732 und *Cd* 2730 (Register der Nevis Biological Station, N. Y.), die bereits die 12. Inzuchtgeneration darstellen und auf den in der Einleitung erwähnten Stamm zurückgehen. Unser Material umfasst Tiere aus der 16.—19. Filialgeneration (Bruder-Schwesterkreuzung).

Makroskopische Untersuchungen wurden von uns nur an einem kleinen Material durchgeführt, da sie lediglich als Ergänzung der Befunde von MORGAN dienen. 10 Wirbelsäulen adulter *Crooked-tail* Mäuse sowie 4 von normalen Kontrolltieren wurden mit Papain skelettiert, die einzelnen Wirbel unter der Lupe betrachtet und gezeichnet. Zur Gewinnung von Übersichtspräparaten wurden 8 *Cd*-Mäuse jeder Altersstufe aufgehellt. Nach der Methode von DAWSON (1928) werden die Tiere in Kalilauge und Glyzerin (oder in Methylbenzoat) rasch durchsichtig, wenn man Haut, Eingeweide und Fett zuerst entfernt. Die Knochen werden mit Alizarinrot angefärbt.

Die mikroskopischen Untersuchungen bilden den Hauptteil der vorliegenden Arbeit, galt es doch, eine lückenlose Reihe, vom 10-tägigen Embryo bis zum neugeborenen Tier zu gewinnen. Wir verwendeten nur heterozygote Tiere, weil sie in grosser Zahl gewonnen werden können und die gleichen Wirbelmissbildungen besitzen wie die Homozygoten. Die genaue Altersbestimmung der Keimlinge wurde ermöglicht durch regelmässige Untersuchung der Weibchen, die während einiger Stunden

* Herrn. Prof. DUNN (Columbia-Universität, New York) sei an dieser Stelle für die Überlassung der Mutante herzlich gedankt.

nach dem Deckakt einen „plug“ (Vaginalpfropf) aufweisen. Solche Tiere wurden isoliert und zu gegebener Zeit seziert, die Embryonen zuerst unter der Lupe betrachtet und gezeichnet, dann in Bouin'scher Flüssigkeit fixiert und später in vollständige Sagittal-, Horizontal- oder Querschnittserien zerlegt. Färbung mit Azan, Hämatoxylin-Eosin und z. T. mit van Gieson. 50 Keimlinge wurden auf diese Art und Weise verarbeitet. Zur Ergänzung des histologischen Befundes wurde in einem Falle eine graphische Rekonstruktion vorgenommen, in einem andern Falle ein Wachsplattenmodel hergestellt.

MAKROSKOPISCHE BEFUNDE

Beide Genotypen zeigen dieselben Wirbelmissbildungen, die sich bei Heterozygoten *(Cd/+)* auf Lenden-, Sacral- und Schwanzregion beschränken, während sie bei Homozygoten *(Cd/Cd)* bisweilen auch in weiter cranial gelegenen Abschnitten angetroffen werden. Hauptsächlich aber sind die Schwanzwirbel betroffen, bei Hetero- und Homozygoten ungefähr in gleicher Häufigkeit. Es resultieren verschieden starke Krümmungen des Schwanzes, wobei alle Übergänge von der eben nur angedeuteten bis zur rechtwinkligen Knickung vorkommen. Sie sind häufig mit Torsionen kombiniert, was am Verlauf der Längssehnen gut beobachtet werden kann. Ihre Zahl variiert von 0—6, die der missbildeten Wirbel kann beträchtlich höher sein, was dann zu einer starken Verkürzung des Schwanzes führt.

Beschreibung der normalen Mauswirbel.

Die Maus besitzt 5, nicht selten sogar 6 Lenden-, 4 Sacral- und rund 30 Schwanzwirbel. Alle haben einen länglichen, walzenförmigen Körper. In der Lendenregion finden sich kräftige Seitenfortzätze (Proc. costarii), grosse Gelenk- und Dornfortsätze, sowie deutliche Processus accessorii. Die Wirbelbögen verbreitern sich dorsalwärts zu ansehnlichen Platten. Von den Sacralwirbeln sind drei oder alle vier mit ihren Körpern, seltener auch mit den massiven Querfortsätzen (Proc. transversi) zum Sacrum verschmolzen. Bögen und übrige Fortsätze sind kleiner als in der Lumbalregion. Die 5—6 vordersten Schwanzwirbel zeigen grosse, cranialwärts gerichtete Querfortsätze. Die weiter caudal anschliessenden Schwanz-

wirbel bestehen praktisch nur noch aus dem Körper, der die Form einer „Fadenspule" hat. Die übrigen Wirbelkomponenten sind rudimentär: dorsal sitzen auf dem wulstig verdickten Vorderende zwei Höcker, die „Neuralfortsätze". Am Hinterende

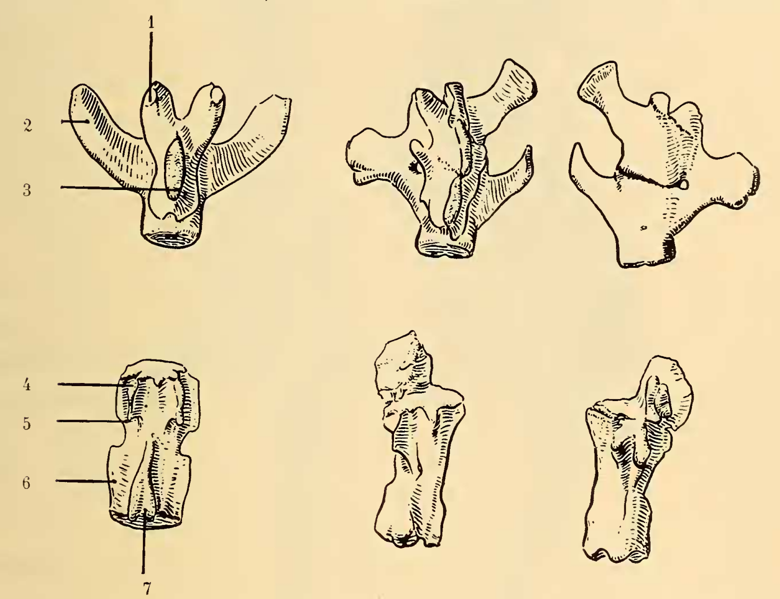


Abb. 1.
Normale und verschmolzene Wirbel von adulten Cd/+ Tieren. Obere Reihe: vordere Schwanzwirbel. Untere Reihe: mittlere Schwanzwirbel. Normale Wirbel von dorsal (*a*), Blockwirbel von dorsal (*b*) und ventral (*c*).
1 = vorderer Gelenkforsatz 2 = Querfortsatz 3 = Dornfortsatz 4 = Neuralfortsatz 5 = vorderer Querfortsatz 6 = hinterer Querfortsatz 7 = Gelenkfortsatz

springen zwei ähnliche Buckel vor, die Rudimente der hintern Gelenkfortsätze (Abb. 1 *a*). Ventral trägt der Körper ebenfals zwei vordere Buckel, die sog. Hämalfortsätze, die sich als niedere Leisten nach hinten ausdehnen. Jederseits besitzt er je zwei hintereinander gelegene Querfortsätze von gleicher Grösse und Form, die nur wenig seitlich ausladen (Abb. 1 *a*). Als Besonderheit finden wir bei der Maus in der mittleren Schwanzwirbelsäule noch Hämalbogenrudimente. Diese liegen als isolierte Kügelchen in den ventralen Sehnen direkt unter den Bandscheiben (Abb. 2).

Beschreibung der Cd-Wirbel.

Unsere Beobachtungen ergaben dieselben Befunde, wie sie bereits Morgan beschrieben hat. Alle betroffenen Schwanzwirbel

sind verkleinert und mehr oder weniger deformiert, was zu den erwähnten Abknickungen der Schwanzachse führt. Wir finden neben annähernd typischen Keil-Halbwirbeln auch solche, die nur noch als kleine Knochenstückchen erscheinen, an welchen sich keine Wirbelfortsätze mehr unterscheiden lassen. Sie sind häufig untereinander oder mit nahezu normalen Nachbarwirbeln zu Blöcken verschmolzen. Im proximalen Schwanzabschnitt beteiligen sich oft auch die Fortsätze und Bogenhälften einer Seite an der Blockbildung (Abb. 1 *b*, 1 *c*). Die verkleinerten und missgestalteten Wirbel können auch in Gruppen vorkommen. Nicht allzu selten sind einzelne auch stark seitwärts verschoben. In der Lumbosacralregion finden wir ebenfalls verkleinerte, verschobene und verschmolzene Wirbel, die häufig irgendwelche Veränderungen der Bögen und Fortsätze aufweisen. Bei der Maus *Cd/+126* (F 16) sind mehrere Missbildungsformen kombiniert. Einige Wirbelkörper scheinen ihre Verknöcherung von zwei oder mehr getrennten Knochenkernen aus eingeleitet zu haben. Die Seitenfortsätze sind deformiert, bei den vordersten zwei Sacralwirbeln zudem verschmolzen. Der dritte Lendenwirbel ist ein keilförmiger Halbwirbel mit nur einseitig ausgebildetem Bogen (Abb. 2).

Mit Ausnahme eines Brustwirbels mit perforiertem Bogen fanden wir keine Anomalien in der obern Wirbelsäule. Morgan fand solche bei 9% der Hetero- und Homozygoten. Auch genotypisch normale Tiere zeigen aber in ungefähr demselben Prozentsatz Veränderungen in der Brust- und vor allem in der Halswirbelsäule.

MIKROSKOPISCHE BEFUNDE

Vor der Beschreibung unserer Befunde wollen wir kurz auf die Normalentwicklung der Mauswirbelsäule eingehen. Sie entspricht im wesentlichen derjenigen der Wirbelsäule des Menschen, wie sie vor allem von Töndury und seinen Schülern beschrieben wurde. Ausführliche Studien über die Entwicklung der Mauswirbelsäule liegen ebenfalls vor (Dawes 1930, von Bochmann 1936).

Bei 9 Tage alten Mausembryonen (2 mm SSL) zieht die Chorda als schmale, regelmässige, dicht gepackte Zellsäule durch die ganze Länge



ABB. 2.
Aufhellungspräparate der Lumbosacralregion (oben) und des proximalen Schwanzabschnittes (unten). 3 Monate alte Tiere. Links: normales Kontrolltier +/+, rechts: Cd/+. Verkleinerte, deformierte und teilweise verschmolzene Wirbel. Abnorme Ossifikation. H = Hämalbogen.

des Keimlings. Die mesodermale Zellmasse neben dem Neuralrohr ist durch die Intersegmentalspalten in die Somiten gegliedert, die auf Horizontalschnitten quadratisch, auf Sagittalschnitten eher rechteckig sind (Abb. 5 *c*). Aus ihrer verdickten medialen Wand haben sich bereits einige Sklerotomzellen losgelöst.

Mit 10 Tagen (3mm SSL) hat sich die Chorda in den vordern Körperabschnitten vom Neuralrohr distanziert, liegt ihm aber im Schwanz noch dicht an. Die Chordazellen sind rund, die Kerne zentral gelegen, das Plasma noch ohne Vakuolen. Sie werden von einer dünnen, basophilen Scheide umfasst. Die keilförmigen Sklerotome sind mit den Spitzen gegen die Chorda gerichtet.

Mit 11 Tagen (5 mm SSL) zeigt die Chorda einen welligen Verlauf. In der Segmentmitte sind die Ausbuchtungen nach ventral, im Intersegmentalgebiet nach dorsal gerichtet. Neuralrohr und Darm reichen noch bis in die Schwanzspitze. Die Sklerotome beider Seiten haben sich um die Chorda zu unpaaren, mesenchymalen Wirbelkörper- und Bandscheibenanlagen vereinigt. Sie zeigen eine Gliederung in einen dichten caudalen und einen lockeren, cranialen Abschnitt (Abb. 6). Dazwischen, etwas cranial der Segmentmitte, liegt die Intervertebralspalte. Die mesenchymalen Anlagen der Wirbelkörper, der Fortsätze und Rippen lassen sich bereits erkennen.

Wenig später, bei 12-tägigen Embryonen (ca. 7 mm SSL), wandert die Verdichtungszone cranialwärts über die Intervertebralspalte hinaus und ergreift auch einen dicht vor dieser gelegenen Streifen des cranialen Sklerotomabschnittes. Gleichzeitig wird die dichte caudale Zone von hinten her aufgelockert. Auf diese Weise verschmälert sich die Verdichtungszone und beschränkt sich schliesslich auf das Gebiet um die Intervertebralspalte, wo sie die mesenchymale Anlage der Bandscheibe bildet. Die Anlage des Wirbelkörpers setzt sich zusammen aus einem ursprünglich dichten caudalen Sklerotomabschnitt und dem lockeren cranialen Abschnitt des folgenden Segmentes.

Die Verknorpelung der Wirbelkörper hat jetzt eingesetzt, beginnt in der Brustregion und erreicht sehr rasch den Halsabschnitt. Sie unterscheidet sich im einzelnen etwas vom Verknorpelungsvorgang der menschlichen Wirbelkörper, der von zwei bilateral-symmetrischen Vorknorpelkernen ausgeht, die erst sekundär zur Bildung eines einheitlichen Kernes verschmelzen (Schinz und Töndury). Bei der Maus finden wir vier Vorknorpelkerne. In jedem Sklerotomabschnitt treten, nahe der Wirbelkörpermitte (Segmentgrenze), zwei bilateral-symmetrische Kerne auf, die sich ventral und dorsal der Chorda rasch miteinander verbinden. Die vorknorplige Wirbelanlage besteht dann aus zwei quer zur Längsachse gestellten Platten. Die vordere Platte, die im caudalen Sklerotomabschnitt entsteht, ist kernreicher und dunkler gefärbt als die aus dem cranialen Sklerotomabschnitt hervorgehende hintere Platte. Beide verschmelzen miteinander (Abb. 8) und wandeln sich dann zur einheitlichen Knorpelanlage um, an welcher die histologischen und färberischen Unterschiede der aus den verschiedenen Sklerotomabschnitten hervorgegangenen Anteile nicht mehr erkennbar sind. Die Knorpelanlage vergrössert sich allmählich auf Kosten der angrenzenden Bandscheibenanlagen. Vom Wirbelkörper aus dringt der Knorpel später gegen den Bogen und die Fortsätze vor.

Mit 13 Tagen (über 8 mm SSL) hat die caudalwärts fortschreitende Verknorpelung die Lendenregion erreicht. Die Zwischenwirbelscheiben sind noch rein mesenchymal, lassen aber bereits die Trennung in Aussen- und Innenzone andeutungsweise erkennen. Die Zellen der Aussenzone sind länglich und liegen in bogenförmigen, nach aussen konvexen Linien. Eine Faserbildung lässt sich allerdings noch nicht feststellen.

Unter dem konzentrischen Wachstumsdruck des Wirbelkörperknorpels werden die Zellen des vertebralen Chordaabschnittes in die Bandscheiben gepresst, wodurch die Chordasegmente entstehen, ein Vorgang, der als Chordagliederung bezeichnet wird (Abb. 10) und mit 15 Tagen (ca. 12 mm SSL) beendet ist. Das intravertebrale Chordastück besteht nur noch aus der verdickten, zellfreien Scheide, die als Chordascheidenstrang noch lange zu sehen ist. Die zuerst kleinen, rundlichen Chordasegmente werden rasch grösser und bilden transversal gestellte Scheiben, deren Zellen vakuolisiert und zu einem Retikulum auseinandergerissen werden, dessen Lücken Schleim enthalten. Die Innenzone der Bandscheibe besteht in dieser Phase aus hyalinem Knorpel, der sich durch seine kleineren, polymorphen und in der Längsachse liegenden Zellen deutlich vom Wirbelkörperknorpel unterscheidet. Seine spärliche Zwischensubstanz färbt sich dunkler an als diejenige des Wirbelknorpels. Hand in Hand mit der Grössenzunahme des Chordasegmentes geht die weitere Ausdifferenzierung der Bandscheibenaussenzone. Bereits sind die ersten Fasern zu erkennen. Unter der Sprengkraft des Chordasegmentes entwickelt sich die Aussenzone zum Anulus fibrosus mit scherengitterartig angeordneten und zu Lamellen zusammengefassten Fasern.

Mit 17 Tagen (ca. 16 mm SSL) setzt in den Bögen der Hals- und obern Brustwirbelsäule sowie in den Rippen die Verknöcherung ein. In den Wirbelkörpern treten zentrale Kalkknorpelkerne auf (Abb. 14). Die Chordasegmente haben sich durch Zunahme der Schleimmasse vergrössert.

Bei der neugeborenen Maus (ca. 23 mm SSL) finden wir auch in den Schwanzwirbeln grosse Kalkknorpelkerne. In der Brust- und Lumbosacralregion hat die Verknöcherung der Wirbelkörper eingesetzt: Der Kalkknorpel wird durch einsprossende Gefässe abgebaut.

Bei wenig älteren Tieren setzt auch in den Schwanzwirbelkörpern die Ossifikation ein. Wir finden eine perichondrale Knochenmanschette und einen Knochenkern mit Kalkknorpelresten, dem cranial und caudal in typischer Reihelfolge die Knorpelabbau und -zuwachszonen anschliessen. Den Abschluss bilden die noch hyalinknorpeligen Endplatten, in denen später scheibenförmige Epiphysenkerne auftreten. Die Chordascheidenstränge lassen sich bis zum Knochenkern verfolgen. Die Bandscheibe besteht aus vier Anteilen: zentral liegt der flache junge Gallertkern mit den Überresten des Chordaretikulum in schleimiggallertiger Grundsubstanz. Er nimmt zwei Drittel der Bandscheibenbreite ein. Die sich nach aussen anschliessende dünne Innenzone ist

noch rein hyalinknorpelig und gegen den Gallertkern scharf begrenzt. Eine Einschmelzung ihrer innern Abschnitte zum Gallertkern erfolgt erst später. Die Innenzone geht in eine faserknorpelige Mittelzone über. Ganz peripher folgt der Anulus fibrosus.

Im Schwanz ist die Entwicklung der Wirbelsäule gegenüber den cranialen Abschnitten 1—2 Tage im Rückstand. Dies gilt vor allem für den distalen Schwanzabschnitt, wo sich in jüngeren Stadien noch fortwährend neue Somiten herausdifferenzieren.

Befunde an Cd-Keimlingen.

Wir begannen unsere Untersuchungen bei ca. 10 Tage alten Cd-Keimlingen und berichten zuerst über die Befunde bei *Embryo Cd 6* (4 mm SSL/10½ Tage), der äusserlich durchaus normal aussah und in eine Längsschnittserie zerlegt wurde. Als einzigen abnormen Befund fanden wir zwei aufeinanderfolgende linksseitige Schwanzsomiten von unregelmässiger Gestalt. Wie Abb. 3

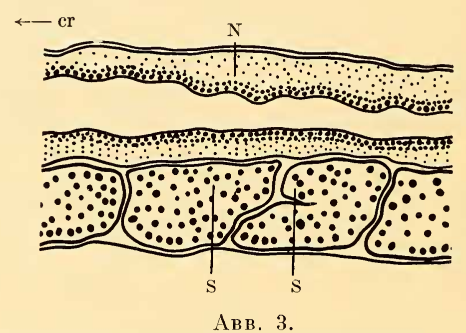


Abb. 3.

Zwei deformierte Schwanzsomiten (S). N = Neuralrohr, → cr = cranialwärts Cd/+, 10½ Tage (nach einer Photographie skizziert).

zeigt, hat die zwischen ihnen gelegene Intersegmentalspalte nicht wie normalerweise eine quere, senkrecht zum Neuralrohr gestellte Richtung, sondern zieht von lateral schräg medio-caudalwärts. Dadurch wird die mediale Seite des cranialen Somiten um fast 1/3 länger als die laterale. Der caudal anschliessende Somit erscheint infolgedessen in seinem medialen Abschnitt um den entsprechenden Betrag verkürzt. Pyknosen lassen sich keine erkennen, doch findet sich an der Vereinigungsstelle der beiden Somiten eine Mitose mit verklumpten Chromosomen.

Embryo R3 48 (8 mm SSL/12½ Tage) zeigte bei Lupenbetrachtung 20 deutlich abgrenzbare Schwanzsomiten, deren viertletzter rechts keilförmig gestaltet und mit der Spitze nach dorsal gerichtet war. Ein entsprechender Befund kann auch mikroskopisch erhoben werden. Auf Abb. 4 ist ein rechtsseitiger Parasagittalschnitt zu sehen. Man erkennt die hohen, rechteckigen, mit ihrer Längsachse senkrecht zur Schwanzachse gestellten Ursegmente, die allseitig vom epithelialen Dermatom begrenzt werden. Drei aufeinanderfolgende Somiten zeigen eine von der Norm abweichende Gestalt: Der mittlere (2) ist auf seiner ventralen Seite länger und eingekerbt, dorsal scheint er eher verschmälert zu sein. Es dürfte sich hier um den bei Lupenbeobachtung erhobenen Befund eines keilförmigen Ursegmentes handeln. Der caudal anschliessende Somit (3) zeigt ebenfalls unregelmässige Form, ist ventral verlängert und dorsal verkürzt. Hier findet sich eine Einkerbung, die den Eindruck einer caudoventralen Abschnürung eines Somitenteiles erweckt. Die

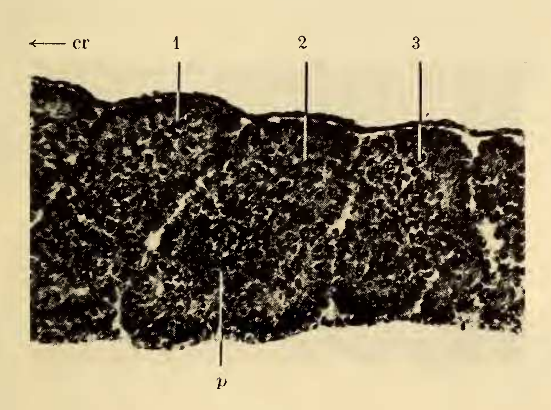


Abb. 4.

Parasagittalschnitt durch die hintere Schwanzregion. Drei deformierte Somiten mit zentralen Pyknosen (*p*). Der vorderste (1) ist von annähernd normaler Gestalt, die beiden andern (2, 3) sind ventral verlängert und eingekerbt. Cd/+, 12½ Tage.

Existenz eines zusätzlichen, rudimentären Urwirbels an der ventralen und hintern Seite des beschriebenen Somiten kann auf Grund unseres Befundes aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Das vorderste der drei Ursegmente (1) weist in der Mitte seines caudalen Umfanges einen Einriss und eine Auflockerung des Zellgefüges auf. Bei stärkerer Vergrösserung lassen sich im Innern

aller drei Somiten viele kleine kompakte, polymorphe und dicht gefärbte Klümpchen, wahrscheinlich Pyknosen, erkennen.

Bei *Embryo R4 50* (9,5 mm SSL/14 Tage) ist der fünftletzte linke Schwanzsomit deutlich verkleinert und keilförmig. Die Basis des Keils liegt, wie Abb. 5 erkennen lässt, in der dorsalen Schwanzmittellinie, die Spitze ventral. Im Gegensatz zu den benachbarten normal gestalteten Segmenten beschränkt er sich auf die dorsale Schwanzpartie. Auf Abb. 5 *c* ist ein Parasagittalschnitt durch die entsprechende Region dargestellt. Die letzten vier Somiten haben sich eben gebildet, sind noch klein und wenig differenziert. Die

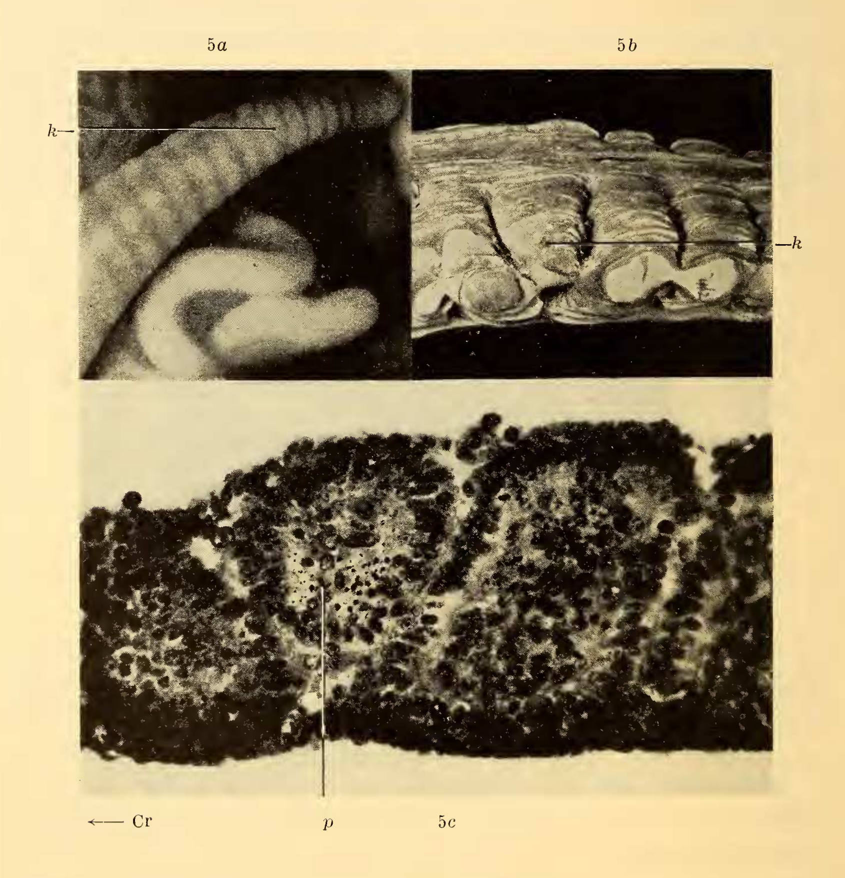


Abb. 5.
Keilförmiger distaler Schwanzsomit (*k*) bei Lupenvergrösserung (5 *a*), in der Modellrekonstruktion 5 *b*) und im Parasagittalschnitt (5 *c*). Beachte die zentralen Pyknosen (*p*). Cd/+, 14 Tage.

Zellen des Myotom haben noch keine Ähnlichkeit mit Myoblasten älterer, weiter cranial gelegener Ursegmente. Der fünfte Somit ist kleiner und wie ein Keil von dorsal her zwischen Schwanzsegment 4 und 6 hineingetrieben. Seine dorsale Basis ist gleich lang wie die dorsalen Seiten der benachbarten Somiten. Seine Spitze reicht nicht bis an die ventrale Oberfläche. Die Abgrenzung gegenüber den Nachbarsegmenten ist deutlich sichtbar. Erst weiter medial, wo sich Intersegmentalspalten- und gefässe nicht mehr durchgehend verfolgen lassen, wird sie undeutlich. Es dürfte also ausser der

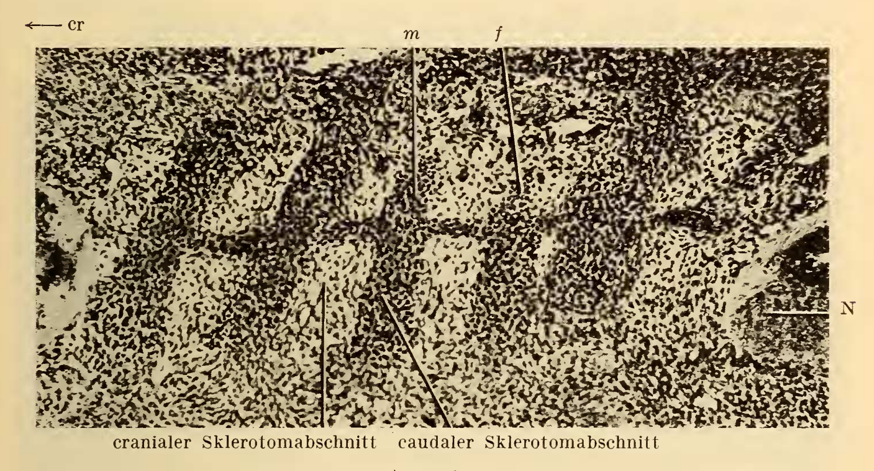


ABB. 6.

Horizontalschnitt durch die Lendenregion. Mesenchymstadium. Mangelhafte (*m*), resp. fehlende (*f*) Ausdifferenzierung von caudalen Sklerotomabschnitten. Cd/+, 11½ Tage.

Missgestaltung eine teilweise Verschmelzung, und zwar mit dem cranialen Nachbarsegment, vorliegen. Im Zentrum der drei aufeinanderfolgenden Somiten sind einige Pyknosen und verklumpte Mitosen zu sehen.

Die Lupeninspektion von *Embryo L3 49* (6,5 mm SSL/11½ Tage) ergab im Gegensatz zum vorhergehenden Fall keinen abnormen Befund. Mikroskopisch finden wir in der Lumbalregion bereits die verschieden dichten Sklerotomabschnitte, die aber über mehrere aufeinanderfolgende Segmente erhebliche Unregelmässigkeiten aufweisen. Abb. 6 zeigt einen Horizontalschnitt durch die Lumbalregion knapp ventral der Chorda. Man sieht die dichte Perichordalröhre. Cranial und caudal erkennt man die infolge der Krümmung

des Embryo quer getroffene Chorda und das Neuralrohr. Auf der rechten Seite sind zwei der caudalen, dichten Sklerotomabschnitte nur sehr mangelhaft ausdifferenziert; einer von ihnen lässt sich gegenüber den lockeren cranialen Anteilen desselben und des folgenden Segmentes überhaupt nicht abgrenzen, da er jegliche Verdichtung vermissen lässt. In den nächsten, mehr dorsal gelegenen Schnitten können diese caudalen Abschnitte wieder deutlicher erkannt werden, doch scheinen die ganzen Sklerotome, also auch deren craniale Teile, verkürzt zu sein. Zudem bleibt die Abgrenzung zwischen caudalen und cranialen Abschnitten undeutlich.

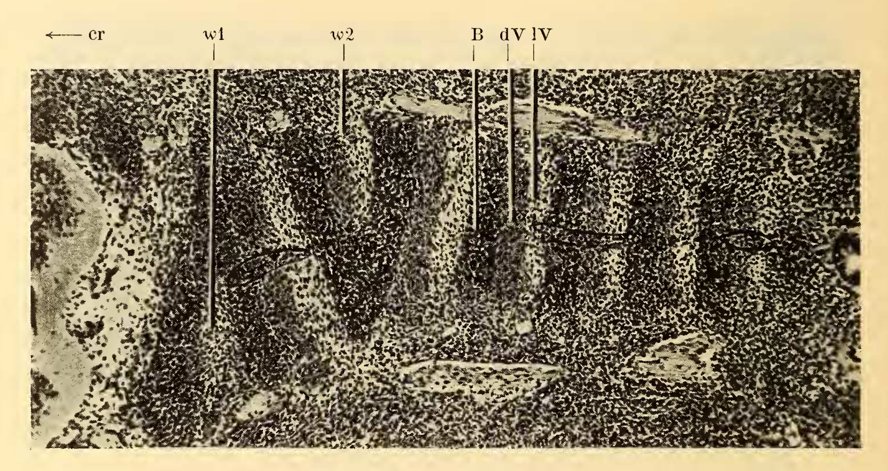


Abb. 7.
Horizontalschnitt durch die Sacralregion. Vorknorpelstadium. Die Wirbelanlagen *w*1 und *w*2 sind nur halbseitig ausgebildet. Die angrenzenden Bandschreiben sind auf der Gegenseite verschmolzen B = Bandscheibenanlage, dV = dichter Vorknorpel, lV = lockerer Vorknorpel. Cd/+, 14 Tage.

Auch bei *Fetus L2 69* (9,5 mm SSL/14 Tage) erhoben wir unter der Lupe keinen abnormen Befund. Mikroskopisch finden wir aber, wie Abb. 7 zeigt, eine Veränderung in der Sacralregion. Die Wirbelkörperanlage befindet sich im Übergang vom Mesenchym- zum Vorknorpelstadium. Die noch rein mesenchymale Verdichtungszone konzentriert sich um die Segmentmitte und entspricht in diesem Stadium der Bandscheibenanlage. Die Segmentgrenzen werden durch die Intersegmentalgefässe verdeutlicht. Auch Querschnitte durch ventrale Äste der Spinalnerven lassen sich beobachten. Sie liegen lateral der cranialen Segmentabschnitte, dicht hinter den

Intersegmentalgefässen. Eine solchermassen normale Gestaltung zeigen aber nur die hintersten der auf Abb. 7 wiedergegebenen Segmente. Vorn ist die Achsenskelettanlage rechts-konvex skoliotisch. Die Ursache dieser Skoliose ist in der abnormen Form- und Grössengestaltung vier aufeinanderfolgender Wirbel- und Bandscheibenanlagen zu suchen. Die beiden cranialen Bandscheibenanlagen sind auf ihrer rechten Seite verschmälert und verschmolzen. Sie bilden zusammen die Form eines nach links offe-

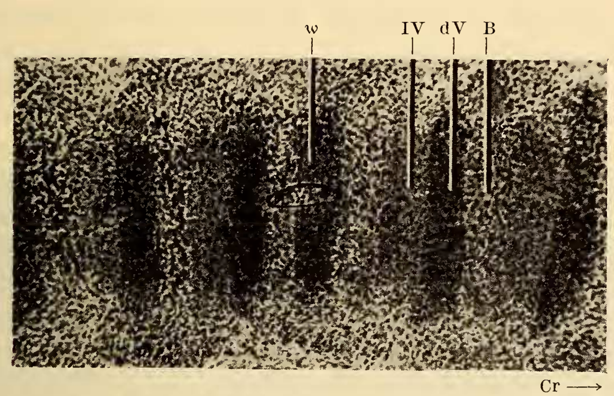


ABB. 8.

Sagittalschnitt durch die vordere Schwanzregion. Spätes Vorknorpelstadium. Wirbelanlage *w* ist verkürzt, es fehlt die lockere Vorknorpelplatte. B = Bandscheibenanlage, dV = dichter, lV = lockerer Vorknorpel. (Die dunkelsten Bezirke entsprechen nicht mehr Bandscheibenanlagen wie im jüngeren Stadium der Abb. 7, sondern dichtem Vorknorpel). Cd/+, 14½ Tage.

nen V. Rechts fehlt demzufolge die Wirbelanlage, d. h. der caudale Abschnitt des vordern und der craniale des hintern Segmentes sind weggefallen. Aber auch die linksseitige Hälfte ist reduziert. Der caudale Abschnitt des cranialen Segmentes, also die dichtere Zone, scheint zu fehlen. Die beiden anschliessenden Bandscheibenanlagen sind ihrerseits auf der linken Seite verschmolzen. Dementsprechend fehlt auch die linke Hälfte der dazwischengelegenen Wirbelkörperanlage, deren rechte Hälfte aber kaum reduziert ist. Die Scheitelstelle der Skoliose liegt auf Höhe dieser hintern zwei Segmente. Die Chorda dorsalis macht die Krümmung in Form einer ziemlich scharfwinkligen Abknickung mit.

Bei *Fetus L5 123* (11 mm SSL/14½ Tage) haben wir bei der Lupenuntersuchung unregelmässig gestaltete hintere Schwanzsomiten gesehen, konnten aber diese Befunde eigenartigerweise

mikroskopisch nicht bestätigen. Auf Abb. 8 ist ein Ausschnitt der Wirbelsäule in Nähe der Schwanzwurzel reproduziert. Die Wirbelkörper befinden sich im Vorknorpelstadium und zeigen die für diese Entwicklungsstufe bereits beschriebenen Verhältnisse. Zwischen den Wirbelkörperanlagen liegen die hellen mesenchymalen Bandscheiben. Von den fünf auf Abb. 8 sichtbaren Wirbelkörpern zeigt der dritte von rechts, der gerade mediansagittal getroffen ist, eine Verkürzung. Die helle, lockere Vorknorpelzone, also der craniale Abschnitt des zu dieser Wirbelkörperanlage beisteuernden Segmentes scheint zu fehlen. Die dichte Vorknorpelzone wird hinten wie vorn direkt vom Bandscheiben-

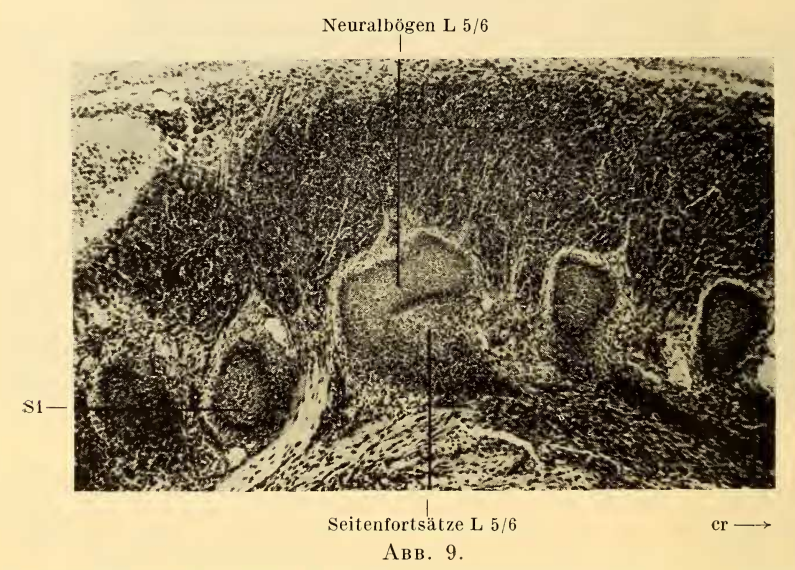


ABB. 9.

Parasagittalschnitt durch die untere Lumbalregion. Stadium des unreifen Hyalinknorpels. Cd/+, 14½ Tage.

mesenchym begrenzt, ist ihrerseits aber normal gestaltet. Pyknosen beobachten wir keine. Erst auf der linken Seite erfährt auch die dunkle Zone eine Reduktion, wenigstens in ihren ventralen Partien, sodass hier nurmehr ein plumpes, dorsal gelegenes Wirbelkörperrudiment vorliegt. Ventral liegen an Stelle der Körperanlage Mesenchymzellen, die in bogenförmigen Linien von der nächstcranialen direkt zur nächstcaudalen Wirbelkörperanlage ziehen und als stark verbreiterte Bandscheibe aufgefasst werden müssen. Auf

der rechten Seite ist die betreffende Wirbelanlage von normaler Grösse und Konfiguration.

In der untern Lumbalregion sind Wirbelkörper und -bögen schon deutlich hyalinknorpelig. Abb. 9 zeigt einen Parasagittalschnitt rechts mit quergetroffenen Neuralbögenwurzeln und angeschnittenen Seitenfortsätzen, die noch rein mesenchymal sind und ventrocraniale Richtung aufweisen. Die Bögen, sowie die Seitenfortsätze des 5. und 6. Lendenwirbels sind verschmolzen und bilden eine mehr oder weniger viereckige Platte. An den Spinalganglien fällt nichts Besonderes auf. Es fehlt aber die Wurzel des fünften Lumbalnerven, welche erst weiter medialwärts zu finden ist, wo sich auch die Verschmelzung der Wirbelbögen gelöst hat. Auf weiter medial gelegenen Schnitten lässt sich dann auch erkennen, dass der Wirbelkörper L^5 verkleinert und nach dorsal verschoben ist. Die Reduktion betrifft vor allem seinen ventralen Teil. Es resultiert daraus eine Keilform mit ventraler Spitze. Bandscheibenähnliches Gewebe verbindet ventral L^4 direkt mit L^6. Die Chordagliederung ist im Gange, aber noch nicht vollendet. Wegen der Verkleinerung von L^5 sind die Chordasegmente cranial und caudal näher aneinandergerückt als im Bereiche normal entwickelter Wirbelsäulenabschnitte. Ausserdem enthält das intravertebrale Chordastück noch auffallend viele Zellen. Links gleichen sich Grösse und Form von L^5 an diejenigen der normalen benachbarten Wirbelkörper dieser Region wieder an. Auch Bögen und Seitenfortsätze sind frei.

Es handelt sich also um eine verkleinerte und verschobene Wirbelkörperanlage mit einseitiger Verschmelzung des Bogens mit demjenigen des caudal anschliessenden Wirbels. Die Chorda verläuft gerade, ist aber mit ihrer Gliederung im Rückstand. Dort, wo der Wirbelkörper verkleinert ist, finden wir an seiner Stelle bandscheibenähnliches Gewerbe.

Bei *Fetus 109 b* (14,5 mm SSL/ca. 16 Tage) liessen sich schon makroskopisch Schwanzknickungen erkennen. Er wurde sagittal geschnitten. Die Wirbelsäule der Schwanzanlage befindet sich im Stadium des unreifen Hyalinknorpels. Die Zellen der Wirbelkörper sind noch einzeln und dicht gepackt in nur wenig Zwischensubstanz eingelagert. Die Chordagliederung ist noch nicht vollendet, die Verknorpelung der Bandscheibeninnenzone hat bereits eingesetzt. Im distalen Schwanzdrittel zeigt sich folgende Besonderheit: Auf

der linken Seite schiebt sich zwischen zwei normal gestaltete Wirbelkörper von dorsal her eine keilförmige Körperanlage ein, deren Spitze bis gegen die Mittellinie reicht. Medialwärts vergrössert sie sich nach allen Richtungen, vorerst ohne ihre Keilform zu verlieren. Schliesslich wird auch der ventrale Teil des Wirbel-

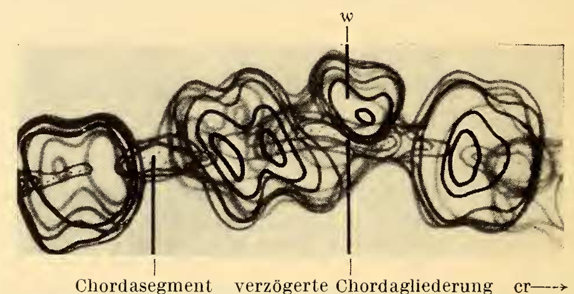


Abb. 10.

Graphische Rekonstruktion einer Sagittalschnittserie aus der mittleren Schwanzregion. Knorpelige Verschmelzung einer einseitig reduzierten Wirbelanlage (*w*) mit dem caudalen Nachbarwirbel. Beachte die verzögerte Gliederung der Chorda. Cd/+, 16 Tage.

körpers sichtbar. Dieser verschmilzt mit dem ventralen Abschnitt des caudal anschliessenden Körpers. Die Chorda ist im Bereich dieses deformierten Wirbels nur andeutungsweise gegliedert. An Stelle des zellarmen findet sich hier ein noch ziemlich zellreiches intravertebrales Chordastück. Umgekehrt sind die angrenzenden Chordasegmente klein. Auf der rechten Seite wird die Wirbelanlage grösser und verliert die Keilform, bleibt aber ventral in knorpliger Verschmelzung mit dem hintern Nachbarwirbel. Dorsal bleiben beide durch die Anlage der Bandscheibenaussenzone getrennt. Ventral hingegen ist diese nur in ihren peripheren Partien etwas angedeutet (Abb. 10).

Es handelt sich also um eine unvollständige Blockbildung zwischen einer einseitig reduzierten, keilförmigen und einer nahezu normal gestalteten knorpeligen Wirbelkörperanlage. Die Chorda zeigt im Bereich des Blockes verzögerte Gliederung, weicht aber nicht wesentlich von der Mittellinie ab.

Im proximalen Teil der Schwanzanlage desselben Keimlings können wir weitere Befunde registrieren, die kurz erwähnt sein sollen. Ausser einer Blockwirbelanlage, die ihrem Verhalten nach mit der zuletzt beschriebenen verglichen werden kann, fanden wir zwei aufeinanderfolgende abnorm gestaltete Wirbelkörper. Der

caudale der beiden ist links ganz schmal, nimmt gegen die Mitte an Grösse zu und verhält sich rechts nahezu normal, während der craniale auf seiner rechten Seite die Anlagen der Neuralfortsätze vermissen lässt (Abb. 11).

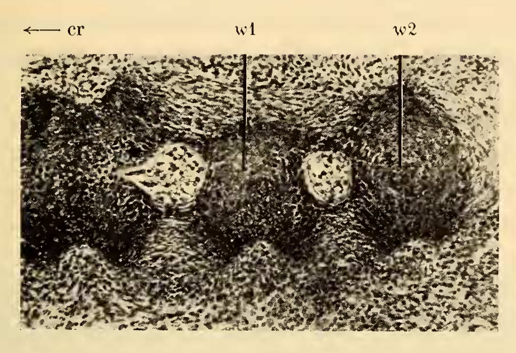


Abb. 11.

Sagittalschnitt durch den proximalen Schwanzabschnitt. Zwei verkleinerte und deformierte Wirbelanlagen (*w*1, *w*2). Beginnende Gliederung der Bandscheibe in Innen- und Aussenzone. Cd/+, 16 Tage.

Eine letzte Abnormität finden wir im vordersten Abschnitt der Schwanzwirbelsäule. Hier ist der Knorpel bereits völlig reif; im Zentrum besteht er aus grossen, blasigen Zellen, an die sich cranial und caudal eine Schicht mit kleineren, abgeplatteten und konzentrisch gelagerten Zellen anschliesst. Die Chordagliederung ist abgeschlossen, die Differenzierung der Bandscheibenanlagen in faserige Aussen- und hyalinknorpelige Innenzone ganz deutlich zu sehen. Zwei hintereinandergelegene Wirbelkörper sind in ihren medianen, chordanahen Abschnitten verkürzt und lassen die erwähnte Feinstruktur des Knorpels vermissen. Die beiden zu diesem Abschnitt gehörigen Chordasegmente sind verkleinert und rundlich. In den verkürzten Wirbelkörperanlagen (W^1, W^2) sind noch zellhaltige Chordastücke enthalten (Abb. 12). Auf Parasagittalschnitten sind diese kleinen Chordasegmente nicht mehr zu sehen, hingegen erkennt man an den entsprechenden Stellen breite knorpelige Verschmelzungen zwischen den angrenzenden Wirbelkörpern. Diese überschreiten das Mass der durch die hyalinknorpelige Innenzone gegebenen Verbindung der Wirbel. Die Anlage der Aussenzone der Bandscheibe ist um den entsprechenden Betrag verschmälert und nur ganz an der Peripherie ausgebildet.

Der untere der beiden beschriebenen Wirbel ist rechts zu einer blossen Knorpelplatte verkürzt, die caudal folgende Bandscheibe entsprechend verbreitert, aber von normaler Differenzierung.

Die unvollständige Gliederung der Chorda ist wahrscheinlich die Folge der Verkleinerung der Wirbelkörper und der mangelhaften Reifung ihres Knorpels. Die zu kleinen Chordasegmente haben wohl ihrerseits zu geringe Sprengkraft, um eine normal grosse Bandscheibenaussenzone ausdifferenzieren zu lassen. Auf diese Art und Weise kommt es zu einer, wenn auch unvollständigen Blockbildung.

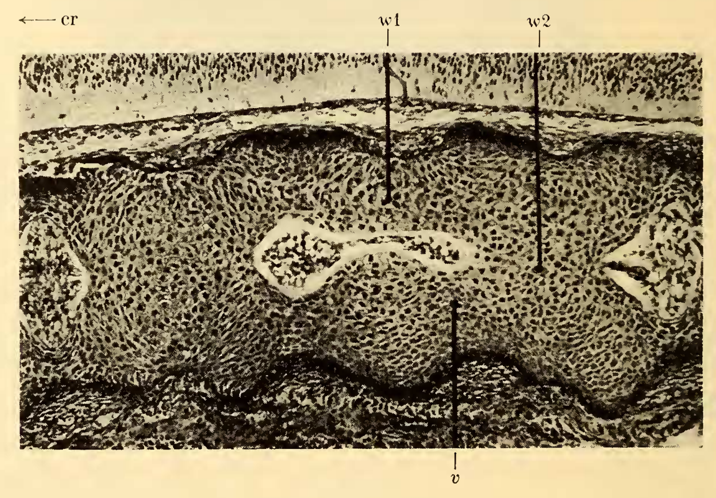


Abb. 12.

Sagittalschnitt durch die Schwanzwurzel. Stadium des reifen Hyalinknorpels. Wirbelkörper *w*1 und *w*2 sind verkürzt und breit verschmolzen (*v*). Chordagliederung in ihrem Bereiche unvollständig. Cd/+, 16 Tage.

Fetus L3 70 (19 mm SSL/18 Tage) zeigte makroskopisch einen scharfwinkligen Knick in der vorderen Schwanzhälfte. Die Wirbelkörper besitzen dank ihrer wulstig verdickten Enden das Aussehen von plumpen Kreuzen. Sie bestehen jetzt auch im Schwanz aus reifem Hyalinknorpel; das Zentrum ist als Vorläufer des spätern Kalkknorpelkernes grosszellig. Die Gliederung der Chorda ist abgeschlossen. In den ventralen Längssehnen können auf Höhe der Bandscheiben die kugeligen, noch unreif-hyalinknorpeligen Hämalbogenanlagen gesehen werden.

Im Bereiche der makroskopisch sichtbar gewesenen Schwanzknickung finden wir einen verschobenen, deformierten und einseitig verkleinerten Wirbel, der mit den Nachbarwirbelkörpern verschmolzen und gegenüber der Achse nach links und ventral verschoben ist. Er hat nicht die beschriebene plumpe Kreuzform, sondern ist eher halbmondförmig. Die bereits erwähnte knorpelige Verschmelzung mit den Nachbarwirbeln ist in mediansagittalen Schnitten am deutlichsten zu sehen (Abb. 13). Sie ist viel breiter als eine normale knorpelige Innenzone und unterscheidet sich auch in ihrer Feinstruktur von einer solchen. Der Wirbelkörper hat an Grösse abgenommen. Die angrenzenden Chordasegmente sind kleiner als normal, rundlich und nicht wie die übrigen scheiben-

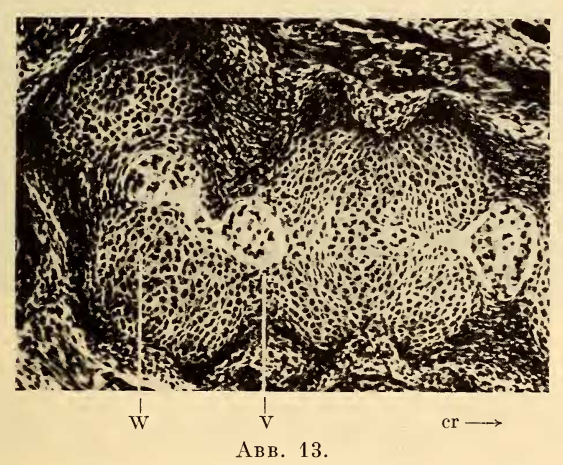


Abb. 13.

Sagittalschnitt durch den vordern Schwanzabschnitt. Die Wirbelanlage *w* ist einseitig verkleinert, ventralwärts (und seitlich) verschoben und mit dem cranialen Nachbarwirbel verschmolzen (v). Chordagliederung hier verzögert. Cd/+, 18 Tage.

förmig in die Transversalebene gestellt. Das kurze, noch zellhaltige Chordastück biegt etwas nach ventral aus, kommt aber nicht intravertebral zu liegen, sondern bleibt ganz am dorsalen Rand des rudimentären Wirbelkörpers. An seiner Stelle findet man dorsal faseriges Bandscheibengewebe. Auf der rechten Seite verschwindet er rasch und wird auch hier durch Bandscheibengewebe ersetzt.

Fetus R2 11280 (16 mm SSL/17 Tage) wurde sagittal geschnitten. Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Keimlingen ist hier der Schwanz normal, hingegen fanden sich in der Sacralwirbelsäule,

deren Wirbelkörper bereits zu beträchtlicher Grösse angewachsen sind und einen Kalkknorpelkern enthalten, einige Besonderheiten. Auf Abbildung 14 sind zunächst zwei ganz normal gebaute Wirbelkörper (1,2) zu sehen, die durch ebenfalls normale Bandscheiben mit dem cranial bzw. caudal folgenden Körper verbunden sind. Der dazwischen gelegene Abschnitt (3) hingegen ist abnorm: ohne Zwischenschaltung eines eigentlichen Wirbelkörpers folgen sich zwei rundliche Chordasegmente. Ventral ist eine verbreiterte Faserzone zu sehen, die die beiden Wirbel 1 und 2 miteinander

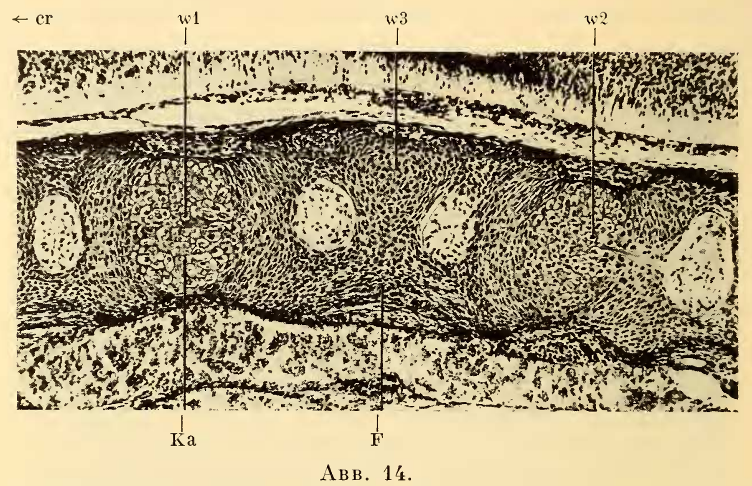


Abb. 14.

Sagittalschnitt durch die Sacralwirbelsäule, Auftreten von Kalkknorpelkernen (Ka). Der nach rechts verschobene Wirbel *w*3 erscheint nur als dreieckiges Rudiment. Die angrenzenden Chordasegmente sind auffallend klein. F = Faserring *w*1-*w*2. Cd/+, 17 Tage.

verbindet, während auf der dorsalen Seite eine rudimentäre Wirbelanlage wie ein Keil zwischen die beiden Chordasegmente eingetrieben ist. In diesem Bereiche fehlt die Anlage eines Faserringes. Auf den gegen medial und rechts folgenden Schnitten vergrössert sich diese rudimentäre Anlage und dehnt sich auch gegen ventral aus. Dadurch wird die beschriebene Bandscheibenverbindung zwischen den Wirbeln 1 und 2 unterbrochen. Cranial und caudal ist die Wirbelanlage 3 durch normal gestaltete Bandscheiben mit ihren Nachbarwirbeln (1, 2) verbunden. Auf ganz rechts parasagittal gelegenen Schnitten findet man diese Anlage 3 als normal geformten und strukturierten Wirbelkörper. Dabei wird deutlich, dass er gegenüber den andern Wirbeln nach rechts verschoben ist. Neural-

bögen und Fortsätze sind mit Ausnahme des linken Seitenfortsatzes beidseits gut ausgebildet.

Es handelt sich um einen seitlich verschobenen Wirbel, der zudem einseitig verkleinert und missgestaltet ist.

Bei der *neugeborenen Maus („b")* war der Schwanz in seinem proximalen Teil geknickt. Die Wirbelkörper enthalten jetzt bis hinunter zum zweiten Schwanzwirbel Knochenkerne, die nach hinten folgenden befinden sich erst im Stadium der Kalkknorpelbildung. Der Chordascheidenstrang ist noch gut sichtbar.

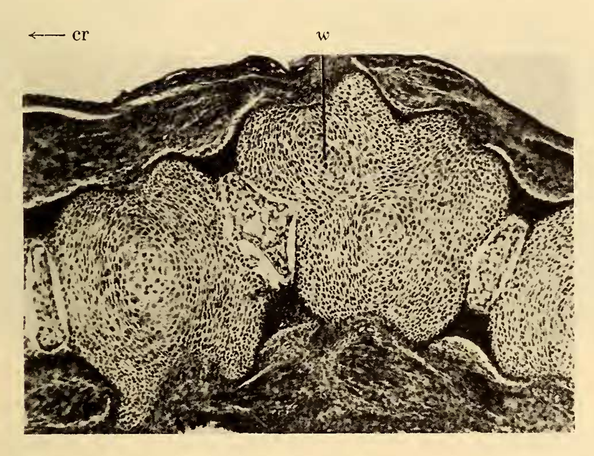


Abb. 15.

Horizontalschnitt durch den proximalen Schwanzabschnitt. Blockbildung zwischen dem Halbwirbel *w* und dem caudal benachbarten Wirbel. Beachte die Verschmelzung der Kalkknorpelkerne. Cd/+, neugeb. Maus.

Die der Schwanzabknickung zugrunde liegende Anomalie betrifft den 7. und 8. Schwanzwirbel. Die bereits auf dorsal gelegenen Horizontalschnitten sichtbare spitzwinklige, rechtskonvexe Krümmung wird durch einen abnorm grossen und deformierten Wirbel hervorgerufen, der nicht die regelmässige „Fadenspulenform", sondern eher rhomboide Keilform aufweist. Seine linke Seite ist von normaler Länge und Gestalt, während die rechte fast um das Doppelte verlängert und in der Mitte abgeknickt ist. Sie besitzt vier statt nur zwei seitliche Vorsprünge. Durch diese einseitige Verlängerung erfährt der Wirbel und damit der ganze Schwanz eine Abknickung. Die Endflächen und somit auch die an und für sich normal gebauten angrenzenden Bandscheiben stehen

in einem Winkel von ca. 60° zueinander. Der abnorm gestaltete „Wirbelkörper" stellt sich als Verschmelzungsprodukt zwischen einem normalen und einem nur unvollständig, halbseitig ausgebildeten Körper heraus. Dieser ist rechts und dorsal mit der cranialen Endfläche des normal gestalteten Wirbels verbunden, wobei auch die Kalkknorpelkerne der an der Blockbildung beteiligten Partner verschmolzen sind. Von den bereits erwähnten vier seitlichen Vorwölbungen gehören die vorderen zwei dem rudi-

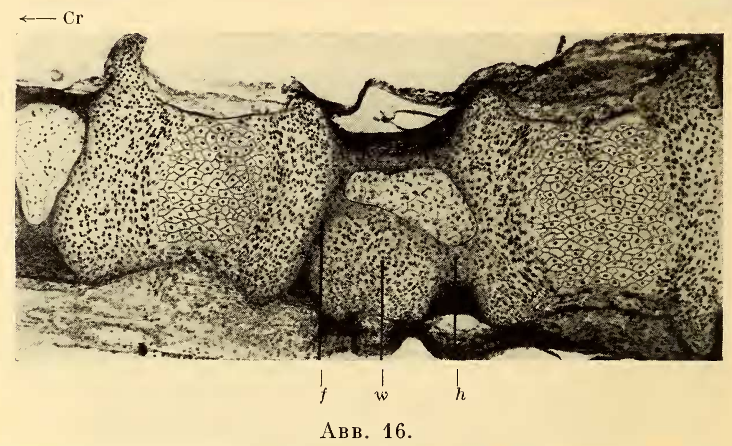


Abb. 16.

Sagittalschnitt durch den vordern Abschnitt der Schwanzwirbelsäule. Der verkleinerte Wirbel *w* zeigt teils faserknorpelige (*f*), teils hyalinknorpelige (*h*) Verschmelzung mit den benachbarten Wirbeln. Er besitzt zwei bilateral-symmetrische Kalkknorpelkerne, die auf dem Medianschnitt nicht sichtbar sind. Abnorm geformter Gallertkern. Cd/+, 3-tägige Maus.

mentären Wirbel an (Abb. 15). Die Chordascheide zieht in typischer Weise gestreckt mitten durch den hintern Wirbelkörper, um dann an der Verschmelzungsstelle eine scharfe Knickung zu erfahren. Hier ist sie leicht aufgebläht, enthält aber keine Zellen; schliesslich zieht sie links vom Halbwirbel, ohne in diesen einzudringen, gegen das cranial anschliessende Chordasegment. Ventral der Chorda gibt der Wirbel seine Verschmelzung mit dem hintern Partner auf und nimmt dann rasch an Grösse ab. An Stelle der Knorpelbrücke finden wir hier fibrilläres Bandscheibengewebe.

Wir haben also eine partielle Blockbildung zwischen einem normalen und einem nur knapp halbseitig angelegten Wirbel. Die Chorda zieht mitten durch den Block und zeigt keine Verlaufsabweichung gegen die Seite des Halbwirbels.

Zur Ergänzung wurden noch zwei weitere, um einige Tage ältere Tiere, die makroskopisch die typischen Schwanzknickungen aufwiesen, histologisch untersucht.

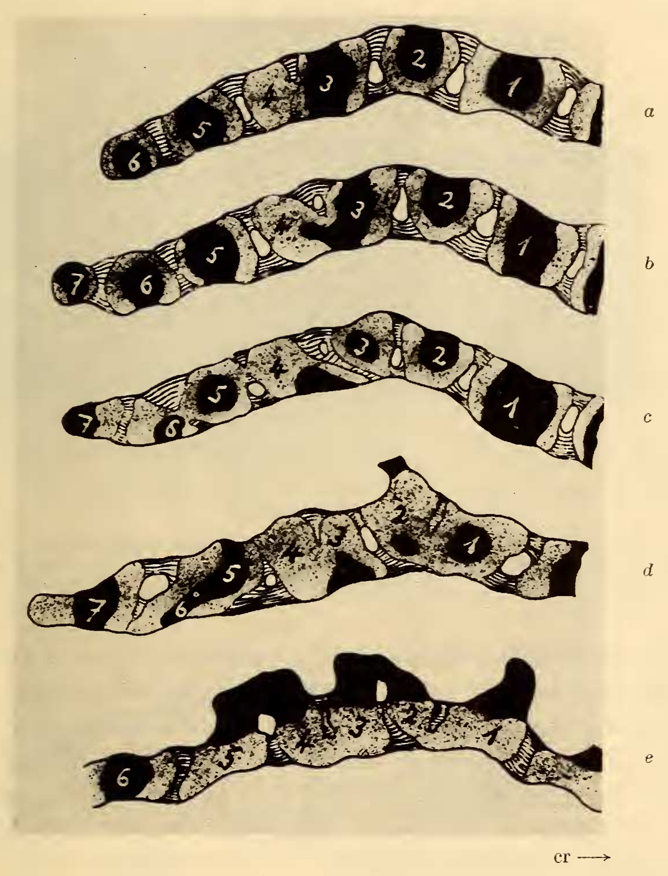


Abb. 17.

Sagittalschnittserie (*a-e*) durch die Sacralregion. Mehrere partielle knöcherne Blockbildungen mit eingeschobenen Bandscheibenrudimenten. Knochenkerne schwarz, Knorpel punktiert, Gallertkerne weiss. Cd/+, 3-tägige Maus.

Bei der *3 Tage alten Maus (85 „b")* befinden sich die Schwanzwirbelkörper im Kalkknorpelstadium. Wir finden im proximalen Schwanzabschnitt einen verkleinerten und deformierten Wirbelkörper, der mit den benachbarten Wirbeln teils hyalin-, teils faserknorpelig verschmolzen ist. Er wird in seinem median-dorsalen

Abschnitt durch eine Bandscheibenhälfte ersetzt und gewinnt auf diese Art und Weise annähernd Hufeisenform. Ferner weist er zwei absolut getrennte, kleine bilaterale Kalkknorpelkerne auf. Abbildung 16 zeigt einen Medianschnitt durch die betreffende Region.

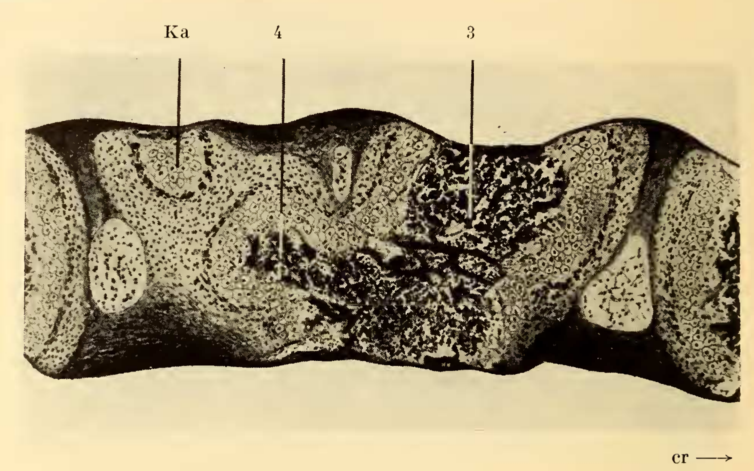


Abb. 18.

Blockwirbel 3/4 der Abb. 17 *b*. Man beachte das zusätzliche Ossifikationszentrum im Wirbelkörper 4 in Form des kleinen Kalkknorpelkernes (Ka). Schlecht differenzierte Bandscheiben mit kleinen Gallertkernen.

In der Sacralregion desselben Tieres, in welcher die Ossifikation der Wirbelkörper in vollem Gange ist, fanden wir mehrere partielle knöcherne Blockbildungen zwischen je zwei aufeinanderfolgenden Wirbelkörpern. Besser als durch eine lange Beschreibung sind die Besonderheiten aus der Abbildung 17 zu entnehmen, auf welcher fünf Sagittalschnitte dargestellt sind, die die Situation ganz besonders eindrücklich zeigen. Entsprechende Wirbel tragen dieselbe Nummer. Die Verschmelzungen sind asymmetrisch, die verschmolzenen Körper selbst haben verschiedene Gestalt und Grösse und werden stellenweise durch Bruchstücke schlecht differenzierter Bandscheiben voneinander getrennt. Die Gallertkerne sind im Bereiche der Blockwirbel klein und unterentwickelt (Abb. 18).

Bei der *6 Tage alten Maus (CD 6)* erstreckt sich die Verknöcherung bis in den Schwanz. Auch in diesem Falle ist die Ursache der Schwanzabknickungen in partiellen Verschmelzungen zwischen

deformierten, verkleinerten und verschobenen Wirbelkörpern mit z.T. atypisch geformten Knochenkernen und Knorpelzonen zu suchen (Abb. 19).

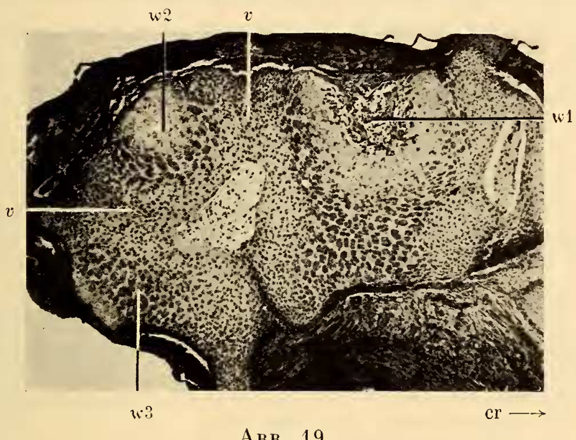


Abb. 19.

Horizontalschnitt durch den distalen Abschnitt der Schwanzwirbelsäule. Verschmelzung (*v*) von drei verkleinerten und verschobenen Wirbelkörpern (*w*1, *w*2, *w*3). Knochenkerne seitwärts verlagert, Knorpelzonen in abnormen Bogen angeordnet. Cd/+, 6-tägige Maus.

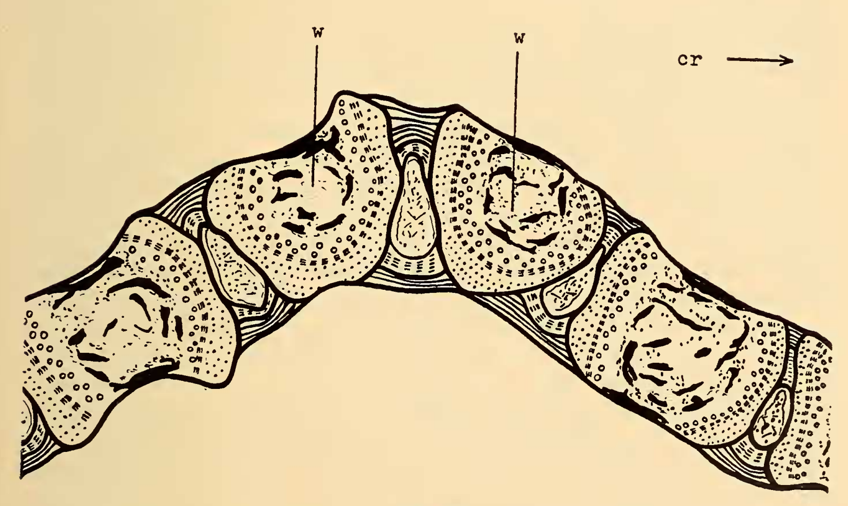


Abb. 20.

Schematische Skizze. Einseitig verkürzte Schwanzwirbel mit atypischer Anordnung von Knochenkern und Knorpelzonen. Hyaliner Knorpel = punktiert, Zellsäulenknorpel = gestrichelt, Kalkknorpel = gross punktiert, Knochenkern mit primärer Markhöhle = schwarz. Cd/+, 6-tägige Maus.

Den nur selten erhobenen Befund einer gleichseitigen Reduktion zweier, im übrigen nur wenig betroffener und nicht verschmolzener Wirbel findet sich auf Abbildung 20 dargestellt. Man erkennt die Verlagerung der kleinen Knochenkerne auf die eine Seite, sowie die abnorme bogenförmige Anordnung der Knorpelabbau- und -zuwachszonen. Auch diese Veränderung führt offensichtlich zu einer Achsenknickung des Schwanzes.

DIE ENTWICKLUNG EINIGER ANDERER WIRBELSÄULENMISSBILDUNGEN DER MAUS

Bevor wir zur Diskussion der im vorangehenden Teil geschilderten Befunde schreiten, wollen wir kurz die Ergebnisse embryologischer Studien über die Wirkung anderer Faktoren auf die Entwicklung der Mauswirbelsäule anführen.

Die von Chesley (1935) beschriebene Mutante *Short-tail (T)* zeichnet sich durch eine primäre Bildungsunfähigkeit der Chorda im caudalen Abschnitt aus. Bei Homozygoten bewirkt dies schwere Störungen der hintern Rumpfregion, die die Tiere am 10./11. Tag absterben lassen. Bei Heterozygoten manifestiert sich die Genwirkung am 10. Tag als Wachstumsstörung der Chorda. Diese führt zu partieller Schwanzabstossung und über gestörte Anordnung der Bandscheibenanlagen sekundär zu lumbosacralen Blockbildungen.

Der Faktor *Danforth's short-tail (Sd)* bedingt ebenfalls eine Schwanzverkürzung (Gluecksohn-Schoenheimer 1945, Grüneberg 1953, Theiler 1951/54). Nach anfänglich normaler Entwicklung der Schwanzknospe setzt eine Degeneration der gesamten Chorda ein, die am 11. Tag unterbrochen und teilweise verschwunden ist. Schon vor dem Chordazerfall treten in den hintersten Schwanzsomiten und ihrer Umgebung Pyknosen auf. Da normale Chordasegmente fehlen, differenzieren sich die normal angelegten Bandscheiben ungenügend. Sie entwickeln nur wenige Fasern und bleiben im übrigen hyalinknorpelig. Ferner führt der Chordazerfall indirekt zu sagittal eingekerbten *(Sd/+)* und gespaltenen *(Sd/Sd)* Wirbelkörpern im caudalen und cranialen Rumpfabschnitt. Hier trifft der Chordazerfall besonders junge Stadien der Wirbelentwicklung, und damit kann die Chorda ihre Funktion als Sammellinie für das präsumptive mesenchymale Wirbelmaterial nicht mehr ausüben. Dieses bleibt seitlich liegen, verknorpelt und verknöchert getrennt, oder es resultiert zumindest eine Reduktion der Knorpelwirbel in dorsoventraler Richtung, was zum Auftreten paariger Kalkknorpel- und Knochenkerne führt (Grüneberg, Theiler).

Der Faktor *flexed-tail (f)* erzeugt ebenfalls Blockwirbel (KAMENOFF 1935). Trotz vorhandener Chordasegmente bilden sich in den Bandscheiben stellenweise keine Fasern. Wir sprechen von „primärer Faseraplasie". Die Chorda zeigt leichte Krümmungen, auf deren konkaven Seiten die Faserbildung in den Bandscheibenanlagen ausbleibt. Die Phänotypen gleichen stark denjenigen von *Crooked-tail.*

Der Faktor *undulated (un)* beeinträchtigt direkt das Mesenchym der Wirbelsäule, des Schultergürtels und des Sternum (GRÜNEBERG 1950/54). In der Lumbalregion hemmt er die Wanderungstendenz des Wirbelblastems gegen die Mittellinie. Die Chorda wird nicht beeinflusst. Es resultieren abgeflachte Wirbelkörper, die von bilateral getrennten Zentren aus verknöchern und bisweilen ganz gespalten sind. Wie THEILER für *Sd* und GRÜNEBERG für andere Mutanten zeigen, ist das Auftreten von zwei Ossifikationszentren in den Wirbelkörpern eine direkte Folge der dorsoventralen Abplattung der Knorpelanlagen. Ferner führt die Reduktion des cranial der Intervertebralspalte gelegenen Sklerotombezirkes u. a. zu Verkürzung der Wirbelkörper um ihr distales Ende. Das Acromion, dessen mesenchymale Anlage die „zur Verknorpelung notwendige Minimalgrösse" (GRÜNEBERG) nicht erreicht, wird durch ein Ligament ersetzt. Die Genwirkung manifestiert sich um den 11. Tag.

Der Faktor *screw-tail (sc)* führt über eine allgemeine Verkleinerung des Skelettmesenchym zu paarigen Knochenkernen, vorzüglich in der Lumbalregion. Es zeigt sich, dass schon die Somiten verkleinert sind. Die Genwirkung manifestiert sich um den 11. Tag. (MACDOWELL et al. 1942).

GRÜNEBERG beschrieb 1953 die Mutante *congenital hydrocephalus (ch)*. Sozusagen das gesamte Skelettmesenchym wird um den 11. Tag reduziert. In der Folge wird die Verknorpelung und damit auch die Verknöcherung an verschiedenen Stellen verzögert oder unterdrückt. Auch hier gilt offenbar das Gesetz der zur Verknorpelung notwendigen Minimalgrösse des Mesenchym. Die Mesenchymreduktion führt zu verdoppelten Knorpelzentren in den Wirbelkörpern. Sie vereinigen sich erst spät oder überhaupt nicht. Zur Zeit der Geburt werden noch paarige Knorpelkerne gefunden. Die Chorda ist nicht gegliedert, da der Knorpelwachstumsdruck fehlt. Sacral- und Schwanzwirbel zeigen verkleinerte und undifferenzierte Seitenfortsätze. Die Homozygoten gehen kurz nach der Geburt zugrunde.

Der Faktor *tail-kinks (tk)* bewirkt bereits um den 10. Tag eine Reduktion des Schädel- und Wirbelmesenchym (GRÜNEBERG 1955). Die Unterteilung der Sklerotome in vordere (lockere) und hintere (dichte) Abschnitte wird gestört. Aus den reduzierten mesenchymalen Anlagen entwickeln sich verkleinerte Skelettstücke. Da stellenweise die Verknorpelung und Verknöcherung völlig unterbleibt, kann es z. B. zur Loslösung der Wirbelbögen von den Körpern kommen. In dorsoventral abgeflachten knorpeligen Wirbelkörpern treten doppelte Verknöcherungszentren auf, oder es resultieren sogar vollständig gespaltene Wirbel.

Verkleinerte, deformierte und verschobene Schwanzwirbel vervollständigen das Bild.

Für die Mutante *Bent-tail (Bn)* vermutete GRÜNEBERG (1955) ein mangelhaftes Auswachsen der Schwanzknospe, deren Proliferation sich vorzeitig erschöpfen soll, was sich aber erst bei der Heraussonderung der Somiten manifestiert. Diese sind verkleinert und in ihrer Zahl vermindert. Aus den verkleinerten Somiten gehen kleine mesenchymale und knorpelige Wirbel hervor; auch hier finden sich häufig doppelte Knochenkerne.

Skelettanomalien können auch durch exogene Faktoren wie mechanische, chemische und diätetische hervorgerufen werden. Interessanter sind Phänokopien genbedingter Missbildungen, die durch Bestrahlung zwischen 9. und 14. Tag der Tragzeit hervorgerufen werden (KAVEN 1938, RUSSELL 1950). Ein Maximum an Wirbelsäulenabnormitäten ergab sich bei Bestrahlung kurz nach dem 11. Tag. Es ist dies offenbar derselbe Zeitpunkt, in welchem auch das mutierte Gen entscheidend eingreift. Die Phase der Organogenese steht ja unter grossem Einfluss des Gensatzes und unterliegt der Steuerung durch die normalen oder mutierten Allele. Innerhalb dieser Zeitspanne, die bei der Maus vom 9. bis zum 13. Embryonaltag dauert, liegen die für einzelne Organsysteme charakteristischen Phasen grössten Entwicklungstempos, die gleichzeitig Stadien maximaler Empfindlichkeit gegenüber endogenen und exogenen Schädigungen darstellen. Wir sprechen von „sensiblen Phasen“.

SYNTHESE UND DISKUSSION DER EIGENEN BEFUNDE AN CROOKED-TAIL MÄUSEN

Auch hier erwarteten wir die erste Manifestation der Störung um den 11. Tag der Embryonalentwicklung, was sich bestätigen liess. Im Gegensatz aber zu den meisten der bekannten Mutationen lässt sich die Störung nicht nur bis in das Mesenchym-, sondern bis in das Somitenstadium zurückverfolgen. Einzelne Somiten sind verkleinert, deformiert und oft nur unvollständig voneinander getrennt. Sie enthalten als Ausdruck degenerativer Vorgänge häufig Kernpyknosen (Abb. 4, 5). Zahlenmässig scheinen die Ursegmente aber nicht reduziert zu sein. Im Mesenchymstadium können einzelne Sklerotomabschnitte verkleinert sein, mangelhafte Gewebskondensation zeigen oder ganz fehlen (Abb. 6). Im Vorknorpelstadium finden wir verkleinerte oder nur halbseitig angelegte Wirbelkörper (Abb. 7, 8). Mit zunehmendem Wachstum und Reifen des Knorpels zeigen sich erstmals auch knorpelige Ver-

schmelzungen der verkleinerten, verschobenen oder deformierten Körper, in deren Bereiche die Chordagliederung deutlich im Rückstand ist (Abb. 10, 12). Die bauliche Differenzierung der betreffenden Wirbelkörper ist verzögert, der Kalkknorpelkern tritt verspätet auf. Umgekehrt können sich in den verkleinerten Körpern auch zwei vollständig getrennte Kalkknorpelkerne entwickeln. Zur Zeit der Ossifikation bilden sich aus den knorpeligen knöcherne Blockwirbel, die durch Bandscheibenrudimente mit kleinen, schlecht differenzierten Gallertkernen getrennt werden (Abb. 17, 18). Andere Wirbel sind zwar nicht verschmolzen, zeigen aber dieselben Grössen-, Form- oder Lageeigentümlichkeiten wie in den vorangehenden Entwicklungsstufen. Einzelne Körper weisen doppelte Verknöcherungszentren auf.

Allen *Crooked-tail* Wirbeln gemeinsam ist ihre Verkleinerung und Deformierung, im übrigen lassen sich rein morphologisch verschiedene Missbildungsformen voneinander abgrenzen. Die Wirbelkörper können isoliert, zu Blockwirbeln verschmolzen oder gegen die Achse verschoben sein. Häufig findet man Körper mit verdoppelten Ossifikationszentren. Wir wollen im folgenden versuchen, die den einzelnen Formen zugrunde liegenden Entstehungsmechanismen zu analysieren.

Die Schädigung einzelner oder gruppierter, hintereinander liegender Ursegmente führt zu verkleinerten mesenchymalen Wirbelanlagen der entsprechenden Seite. Oft ist der hintere, oft der vordere Sklerotomabschnitt betroffen. Im Zusammenhang mit der Neugliederung des axialen Mesenchym entsteht eine Wirbelkörperanlage aus Zellen von zwei aufeinanderfolgenden Segmenten. Wenn die einander zugekehrten Hälften von zwei geschädigten Segmenten kein skelettogenes Gewebe mehr bilden können, kommt es zur Entwicklung eines Halbwirbels. Sind aber die betroffenen Somiten nur wenig geschädigt, kommt es lediglich zu einer einseitigen Verkleinerung des Wirbels. Es resultieren schlussendlich alle Übergänge vom nur wenig verkleinerten bis zum rudimentären Wirbelkörper. Je nach dem Ausmasse der Verkleinerung wird auch die Form in Mitleidenschaft gezogen. Schliesslich vermag ein stark reduziertes Blastem auch keine typischen Bögen und Fortsätze mehr zu liefern. Grössen- und Formbeeinträchtigung der mesenchymalen Anlage projizieren sich über das knorpelige auf das definitive knöcherne Stadium. Knorpel, Kalkknorpel und Knochen

treten in den verkleinerten Körpern und Fortsätzen verspätet auf, die histologische Differenzierung ist also verzögert. Bleibt die mesenchymale Anlage eines Wirbelkörpers auf einer Seite unter der zur Verknorpelung notwendigen Minimalgrösse (vgl. *undulated*, *congenital hydrocephalus*), dann entwickelt sich dort das Mesenchym zu fibrösem Bindegewebe, das das Aussehen eines Faserrings annimmt und die benachbarten Bandscheiben auf dieser Seite direkt miteinander verbindet.

Die Verkleinerung der Wirbelkörperanlagen gibt auch die Erklärung für die Blockbildungen. Wachstum und Reifung des Knorpels sind die Ursache der Chordagliederung. Unter dem konzentrischen Wachstumsdruck werden die Chordazellen aus dem Wirbelkörper in die Bandscheibenanlagen gepresst und bilden hier die Chordasegmente. Bei *Cd*-Embryonen ist diese Gliederung im Bereiche verkleinerter Wirbelkörperanlagen verzögert. Der Wachstumsdruck der kleinen Knorpelkerne genügt offenbar nicht, um diese Umformung innert nützlicher Frist zu gewährleisten. Es resultieren kleine, atypisch geformte Chordasegmente, die mit entsprechend verminderter Sprengkraft auf die Aussenzone der Bandscheibenanlage wirken, was wiederum die unvollkommene oder gar fehlende Ausdifferenzierung derselben erklärt. Die Bandscheiben werden grösstenteils hyalinknorpelig, ähnlich denjenigen von *Danforth's short-tail.* Im Unterschied zu diesen können sie später verknöchern.

Die von uns beobachteten Verschiebungen betreffen immer verkleinerte Wirbel und erfolgen meistens in der Horizontalebene. Wir fragen uns, ob durch eine frühzeitige Störung schon die Wanderungstendenz der verkleinerten Sklerotome gegen die Mittellinie und ihre achsengerechte Anordnung beeinträchtigt wird. (Ein ähnlicher Mechanismus wird bei der Mutante *undulated* beschrieben.) Jedenfalls lassen sich hier die Wirbelverschiebungen nicht durch Abweichungen der Chorda nach der Seite erklären.

Schinz und Töndury (1942) haben die Ossifikation der Wirbelkörper des Menschen beschrieben. Diese geht immer von einem unpaaren Kalkknorpelkern aus. Die Form des sich bildenden Knochenkernes ist abhängig von der Anordnung der eindringenden Gefässe, wobei vorübergehend sogar paarige Kerne vorgetäuscht werden können. Dasselbe gilt auch für die normale Ossifikation der Mauswirbel. Unter unserem Material finden wir aber Wirbelkörper

mit paarigen Ossifikationszentren, denen auch paarige Kalkknorpelkerne zugrunde liegen. Zur Erklärung dieser Befunde mag eine Beobachtung von GRÜNEBERG herangezogen werden, der in dorsoventral abgeflachten Wirbelkörpern immer paarige Verknöcherungszentren auftreten sah (vgl. *undulated*, *Danforth's short-tail*). Bei *Cd* verschmelzen die beiden Knochenkerne später, da der sie trennende Knorpel durch Knochen ersetzt wird.

Sämtliche Missbildungen der Wirbelsäule können bei *Crooked-tail* in das Somitenstadium zurückverfolgt werden und sind sekundär, als „abhängige Pleiotropie" aufzufassen.

In der Somitenstörung erblicken wir die primäre fassbare Auswirkung des Faktors *Cd*. Aus der Tatsache, dass die Zahl der Segmente nicht verkleinert ist, schliessen wir eine primäre Schädigung der ganzen Rumpfschwanzknospe, wie sie für die Mutante *Bent-tail* beschrieben wird, aus. Wie verhält es sich aber mit der Chorda ? Störungen ihrer Gliederung werden erst im Knorpelstadium der Wirbelentwicklung manifest und haben eine mangelhafte Entwicklung der Bandscheiben zur Folge. Wir haben diese Störungen als sekundär entstanden interpretiert (vgl. S. 32), müssen aber aus folgenden Überlegungen die Möglichkeit einer primären Störung der Chorda selbst immerhin in Erwägung ziehen.

Die überragende Bedeutung der Chorda für die Entwicklung des normalen sowie des pathologischen Achsenskeletts ist bekannt. Sie geht aus Untersuchungen an embryonalen Wirbelsäulen des Menschen und dem Studium und der Analyse menschlicher und tierischer Wirbelsäulenveränderungen klar hervor. TÖNDURY hat wiederholt auf diese Zusammenhänge aufmerksam gemacht (1944, 1949, 1952, 1956) und liess die Unentbehrlichkeit der Chorda auch experimentell an Amphibienkeimen zeigen (THEILER 1950). Die Chorda ist für die Heraussonderung der Somiten und damit für die Körpersegmentierung mitverantwortlich. Anschliessend wirkt sie als Sammellinie für das Wirbelsäulenmesenchym. Sie weist den Wirbel- und Bandscheibenblastemen ihren Platz an. Verlaufsabweichungen der Chorda nach der Seite können Halb- und Keilwirbelbildungen zur Folge haben. Die Knorpelbildung wird durch sie gefördert. Die druckelastischen Chordazellen, später die Chordasegmente und schliesslich die Gallertkerne sind für die normale Differenzierung und Integrität der Bandscheiben verantwortlich.

Insbesondere ist es deren Sprengkraft, die sich auf die Ausbildung des Anulus fibrosus fördernd auswirkt. Auch im Falle „primärer Faseraplasie“ dürfte die Chorda nicht ohne Bedeutung sein, scheinen doch erst abnorme Lage und Grösse des Chordasegmentes die Potenz zu dieser Störung zu realisieren *(flexed-tail)*.

Bei der Mutante *Sd* treten die degenerativen Erscheinungen im Schwanz *vor* dem Chordazerfall auf. Trotzdem wäre es denkbar, dass die Genwirkung primär die Chorda betrifft, ohne morphologisch manifest zu werden, „... this hypothesis requires the assumption that the notochord in these animals is physiologically defective about a day earlier than has so far been established by histological methods“ (Grüneberg 1953). Ein ähnlicher Mechanismus liesse sich auch für *Cd* denken; die Störung der Somiten wäre in diesem Fall ein sekundärer Effekt. Von den Homozygoten gehen 25% vor der Implantation an unbekannter Ursache, weitere 25% während der Gastrulation (mangelhafte Separierung der Keimblätter ?) und 20% zur Zeit der Geburt an Schädigung des Zentralnervensystems zugrunde. Die übrigen weisen Anomalien der verschiedensten Organe auf. Der Angriffpunkt des Gens *Cd* kann also bei weitem nicht auf die Heraussonderung der Somiten beschränkt sein, zumindest nicht in homozygoter Dosis.

Unseren Befunden lassen sich ähnliche gegenüberstellen, die an Wirbelsäulen des Menschen erhoben wurden. So beschrieben Töndury (1944) und Theiler (1950) die Wirbelsäule einer Frühgeburt von 45 cm SSL mit partiellen Blockwirbeln in der Lumbosacralregion. In ihrem Bereiche verläuft die Chorda abnorm, die Differenzierung der Chordasegmente ist ausgeblieben, die Bandscheiben sind nur unvollkommen ausgebildet. Es wird die Ansicht vertreten, dass eine primäre Chordastörung im Sinne abnormer Gliederung und Umbildung zuerst abnorme Bandscheiben und dann die Blockbildungen verursacht hat. Bei *Crooked-tail* finden wir denselben Entstehungsmechanismus der Blockwirbel, mit dem Unterschiede allerdings, dass hier die Chordastörung ihrerseits bereits einen sekundären, von der Verkleinerung der Wirbelanlagen abhängigen Effekt darstellt.

Auch vollständige Spaltwirbel sowie das Auftreten zweier getrennter Knochenkerne in einem einheitlichen Wirbelkörper wurden beschrieben (Feller und Sternberg 1929/1934, Hartmann 1937, Töndury 1939/44, Egli 1942, Haubensack 1943,

Theiler 1953). Ihre Genese harrt noch der definitiven Klärung, doch scheint sie ganz uneinheitlich zu sein. Von den verschiedenen Autoren werden mehrere, teils hypothetische Erklärungen herangezogen, wie Chordaverdoppelung, Verschmelzungshemmung paariger Verknöcherungszentren (durch Schinz und Töndury widerlegt), Chordapersistenz (widerlegt), fehlende Rückbildung des „Septum perichordale“ im Vorknorpelstadium. Unsere Beobachtungen an *Crooked-tail* beschränken sich auf das Vorkommen getrennter Knochenkerne in einheitlichen Wirbelkörpern („Corpus vertebrae binucleare“ von Hartmann). Sie zeigen einen Entstehungsmodus mit teratogenetischer Terminationsperiode im frühesten Stadium der Wirbelentwicklung. Verkleinerte mesenchymale Wirbelanlagen führen zu abgeflachten Knorpelwirbeln, in denen paarige Kalkknorpelkerne entstehen. Bei noch stärkerer Reduktion der mesenchymalen Anlagen besteht die Möglichkeit, dass auch die Knorpelzentren paarig bleiben. Dies hätte zur Voraussetzung, dass das dazwischengelegene Mesenchym die oben diskutierte „Minimalgrösse“ zur Verknorpelung nicht erreicht, sich zu faserigem Bindegewebe entwickelt und so die Vereinigung beider Knorpel verhindert. Auf diese Art und Weise könnte, ganz allgemein, ein echter Spaltwirbel entstehen.

Die primäre Ursache für die Bildung menschlicher Keil- und Halbwirbel wurde in einer frühzeitigen seitlichen Chordaausbiegung vermutet, für einige Fälle auch nachgewiesen (Feller und Sternberg 1930/34, Töndury 1939/44, Egli 1942, Haubensack 1943, Theiler 1953). Unsere Beobachtungen ergeben die weitere Möglichkeit der Halbwirbelgenese über fehlende mesenchymale Wirbelanlagen bei primär intakter Chorda dorsalis.

Wirbelsäulenmissbildungen des Menschen lassen ihren Entstehungsmodus häufig nicht mehr erkennen, da man nur in einzelne Phasen der Entwicklung Einblick erhält und da verschiedene Entwicklungsstörungen dieselben Resultate zu erzeugen vermögen, was anhand zahlreicher Beispiele aus der experimentellen Genetik und Embryologie gezeigt wird. Aus diesem Grunde erlangen die Missbildungen der Maus, deren Genese wir eindeutig abklären können, grosse Bedeutung. Kritische Vergleiche mit formalgenetischen Untersuchungen an Mutanten der Maus können über die Genese einer menschlichen Missbildung mit ähnlichem Phänotypus oder eines ganzen Syndrom neue Gesichtspunkte ergeben,

wie beispielsweise die Untersuchungen Töndurys über die sireniformen Missbildungen zeigen (1944).

ZUSAMMENFASSUNG

Der dominante Faktor *Crooked-tail (Cd)* der Maus verursacht Missbildungen der Lenden-, Sacral- und Schwanzwirbelsäule, die zu Schwanzabknickungen und -verkürzung führen. Homozygot wirkt das Gen als Letalfaktor und verursacht mannigfaltige Missbildungen verschiedenster Organe.

Wir beschrieben anhand von Skelettierungs- und Aufhellungspräparaten die Wirbelmissbildungen und untersuchten ihre Formalgenese an heterozygoten Embryonen.

Wir fanden verkleinerte, deformierte Wirbel, die oft in seitlicher Richtung verschoben sind, ferner partielle Blockwirbel und unvollständige Spaltwirbel.

Die Abklärung der Morphogenese ergab, dass alle diese Missbildungsformen bis in das erste Stadium der Wirbelsäulenentwicklung zurückgeführt werden können. Die ihnen zugrunde liegende Primärstörung betrifft die Somiten, von denen einige kurz nach ihrer Heraussonderung verkleinert und deformiert sind und Pyknosen aufweisen. Die von ihnen gelieferten Wirbelblasteme sind verkleinert und deformiert, desgleichen die sich daraus entwickelnden Knorpel- und Knochenwirbel. Die Chordagliederung ist im Bereiche der betroffenen Wirbel infolge ungenügenden Wachstumsdruckes des Knorpels verzögert, was zu mangelhafter Differenzierung der Bandscheiben und auf diese Weise zu Blockwirbeln führt. Die Wirbelverschiebungen führen wir zurück auf das Unvermögen der verkleinerten Wirbelblasteme, sich achsengerecht in der Mittellinie anzuordnen, die unvollständigen Spaltwirbel auf das Auftreten doppelter Kalkknorpel- und damit Knochenkerne in dorsoventral abgeflachten Knorpelwirbeln.

Eine primäre Störung der Chorda scheint nicht vorzuliegen, kann aber umgekehrt nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Wir verglichen unsere Beobachtungen mit der Genese anderer Achsenskelettmutanten der Maus sowie mit ähnlichen Missbildungen des Menschen. Es bestätigt sich dabei einmal mehr, dass verschiedene Störungen gleichartige Schädigungen hervorrufen

können. Die Entwicklungsanalyse von Missbildungen des Tieres vermag wertvolle Aufschlüsse zu geben für die Deutung ähnlicher Fehlbildungen des Menschen, deren Genese naturgemäss nicht restlos geklärt werden kann.

LITERATUR

v. Bochmann, G. 1936. *Die Entwicklung der Säugetierwirbel der hintern Körperregionen.* Morph. Jb. 79: 1-53.

Chesley, P. 1935. *Development of the short-tailed mutant in the mouse.* J. Exp. Zool. 70: 429-459.

Dawes, B. 1930. *The development of the vertebral column in mammals, as illustrated by its development in mus musculus.* Philosophic. Trans. Roy. Soc. Lond. Ser. B. 218: 115-170.

Egli, A. 1942. *Beitrag zur Kenntnis der Fehlbildungen am Kreuzbein.* Z. f. Anat. u. Entw. gesch. 112: 245-270.

Feller, A. und Sternberg, H. 1929. *Die Wirbelkörperspalte und ihre formale Genese.* Virch. Arch. 272: 613-640.

— und Sternberg, H. 1930. *Über vollständigen und halbseitigen Mangel von Wirbelkörpern.* Virch. Arch. 278: 566-609.

— und Sternberg, H. 1934. *Über Fehlbildungen der Wirbelkörper bei Spaltbildungen des Zentralnervensystems und ihre formale Genese.* Z. f. Anat. u. Entw. gesch. 103: 609-633.

Gluecksohn-Schoenheimer, S. 1945. *The embryonic development of mutants of the Sd-strain in mice.* Genetics 30: 29-38.

Grueneberg, H. *Genetical studies on the skeleton of the mouse:*
1950. I. *Undulated and its „modifiers".* J. Genet. 50: 142-173.
1953 *a.* VI. *Danforth's short-tail.* J. Genet. 51: 317-326.
1953 *b.* VII. *Congenital hydrocephalus.* J. Genet. 51: 327-358.
1954. XII. *The development of undulated.* J. Genet. 52: 441-455.
1955 *b.* XVI. *Tail-kinks.* J. Genet. 53: 536-550.
1955 *c.* XVII. *Bent-tail.* J. Genet. 53: 551-562.

Hartmann, K. 1937. *Zur Pathologie der bilateralen Wirbelkörperfehlbildungen und zur normalen Entwicklung der Wirbelkörper.* Fortschr. Röntgenstr. 55: 531-557.

Haubensak, G. 1943. *Beitrag zur Kenntnis der Fehlbildungen der Wirbelkörper (Keil- und Spaltwirbel).* Diss. Zürich, 32 pp.

Holtfreter, J. 1933. *Einige menschliche Missbildungen im Lichte neuerer Amphibienexperimente.* S. ber. Ges. Morph. München. 42: 78-91.

Kamenoff, R. J. 1935. *Effects of the flexed-tail gene on the development of the house mouse.* J. Morph. 58: 117-155.

Kaven, A. 1938. *Röntgenmodifikationen bei Mäusen.* Z. Konstit. lehre. 22: 238-241.

MACDOWELL, E. C., J. S. POTTER, T. LAANES and E. N. WARD. 1942. *The manifold effects of the screw tail mouse mutation. A remarkable example of „pleiotropy“ in genetically uniform material.* J. Hered. 33: 439-449.

MORGAN, W. 1954. *A new crooked tail mutation involving distinctive pleiotropism.* J. Genet. 52: 354-373.

PRADER, A. 1945. *Beitrag zur Kenntnis der Entwicklung der Chorda dorsalis beim Menschen.* Rev. suisse Zool. 52: 597-631.

— 1947. *Die frühembryonale Entwicklung der menschlichen Zwischenwirbelscheibe.* Acta Anat. 3: 68-83.

— 1947. *Die Entwicklung der Zwischenwirbelscheibe beim menschlichen Keimling.* Acta Anat. 3: 115-152.

RUSSELL, L. B. 1950. *X-ray induced abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns. I. External and gross visceral changes.* J. Exp. Zool. 114: 545-602.

SCHINZ, H. R. und TÖNDURY, G. 1942. *Zur Entwicklung der menschlichen Wirbelsäule: Die Frühossifikation der Wirbelkörper.* Fortschr. Röntgenstr. 66: 253-289.

THEILER, K. 1950. *Die Auswirkung von partiellen Chordadefekten bei Triton alpestris. Beitrag zur Entwicklungsmechanik der Wirbelsäule.* Roux' Arch. Entw. mech. 144: 476-490.

— 1950 *Blockwirbelbildung bei Defekten des hintern Körperendes.* Arch. Klaus-Stiftg. 25: 343-373.

— 1951. *Die Entwicklung der Zwischenwirbelscheiben bei der Short-Danforth-Maus.* Rev. suisse Zool. 58: 484-488.

— 1953. *Beitrag zur Analyse von Wirbelkörperfehlbildungen: Experiment, Genetik und Entwicklung.* Z. Konstit. lehre. 31: 271-322.

— 1954. *Die Entstehung von Spaltwirbeln bei Danforth's short-tail Maus.* Acta Anat. 21: 259-283.

TÖNDURY, G. 1939. *Beitrag zur Kenntnis der Fehlbildungen mit Defekten am hintern Körperende.* Z. f. Anat. u. Entw. gesch. 110: 322-343.

— 1944. *Zur Kenntnis der Fehlbildungen mit Defekten des hintern Körperendes.* Arch. Klaus-Stiftg. 19: 225-264.

— 1944. *Missbildung und Vererbung.* Arch. Klaus-Stiftg. 19: 492-509.

— 1949. *Die Bedeutung der Chorda dorsalis für die Entwicklung der Wirbelsäule.* Arch. Klaus-Stiftg. 24: 237-246.

— 1952. *Neuere Ergebnisse über die Entwicklungsphysiologie der Wirbelsäule.* Arch. orthop. Unfallchir. 45: 313-322.

— 1956. *Die Embryologie im Dienste der Krankheitsforschung.* In „Ergebnisse der Medizinischen Grundlagenforschung“ Thieme, Stuttgart. 669-736.
